



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.40, número 4, p. 325-452 Julho/Agosto 2014

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISILOGIA

DESTAQUE



Recomendações Brasileiras
de Ventilação Mecânica

ASMA

Fatores de risco de morte em pacientes portadores de asma grave

CIRURGIA

Comparação entre duas técnicas de fechamento de toracotomia: dor pós-operatória e função pulmonar

DPOC

Avaliação do fator de von Willebrand em pacientes com DPOC

EXPERIMENTAL

Oxidative damage induced by cigarette smoke exposure in mice: impact on lung tissue and diaphragm muscle

FUNÇÃO PULMONAR

Comparação entre os valores de referência para CVF, VEF₁ e relação VEF₁/CVF em brasileiros caucasianos adultos e aqueles sugeridos pela *Global Lung Function Initiative 2012*

HIPERTENSÃO PULMONAR

Tratamento com lodenafila no modelo de hipertensão pulmonar induzida por monocrotalina em ratos

IMAGEM

Aplicação clínica da TC e biópsia transtorácica percutânea guiada por TC em pacientes com nódulos pulmonares indeterminados

TRANSPLANTE

Citocinas no líquido pleural após transplante pulmonar como marcadores de rejeição aguda

TUBERCULOSE

Anemia em pacientes internados com tuberculose pulmonar

Free Full Text in English

www.jornaldepneumologia.com.br



CONHEÇA O PROGRAMA VIVER MAIS



AQUI VOCÊ ENCONTRA SAÚDE, BEM-ESTAR E CUIDADOS PARA A VIDA.

Viver Mais é um portal que reúne informações para facilitar a adesão ao tratamento prescrito pelo seu médico, além de trazer dicas úteis para melhorar sua qualidade de vida.

Ao realizar seu cadastro no Portal Viver Mais você terá acesso à:

- Orientações e dicas para hábitos saudáveis
- Esclarecimentos sobre asma e DPOC
- Informações sobre o medicamento*
- Programação de SMS para lembrar a você do uso da medicação*
- Localizador de pontos de venda**
- Descontos na compra do seu medicamento***

* Serviço exclusivo à área para pacientes cadastrados

** Apenas para farmácias cadastradas no programa

*** Mediante os termos e condições esclarecidos no regulamento do programa

Para se cadastrar, acesse o portal Viver Mais:

www.vivermaisgsk.com.br

Cuide-se. Cadastre-se. Viva mais.



e-Pharma

No autorizador: GSK – Viver Mais

Contato disponível também pelo 0800 021 1311

Material de distribuição exclusiva para pacientes, por profissionais de saúde prescritores.

BR/SFC/0063/14 - JUL/14



Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.40, número 4, p. 325-452 Julho/Agosto 2014

Associação Brasileira
de Editores Científicos



Publicação Indexada em:
Latindex, LILACS, Scielo
Brazil, Scopus, Index
Copernicus, ISI Web of
Knowledge, MEDLINE e
PubMed Central (PMC)

Disponível eletronicamente nas
versões português e inglês:
www.jornaldepneumologia.com.br
www.scielo.br/jbptneu



ISI Web of KnowledgeSM

SCOPUS

SciELO
Brazil

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

latindex

Editor Chefe

Carlos Roberto Ribeiro Carvalho – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Editores Executivos

Bruno Guedes Baldi – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Carlos Viana Poyares Jardim – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Pedro Caruso – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Rogério de Souza – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Editores Associados

Afrânio Lineu Kritski – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ

Álvaro A. Cruz – Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA

Celso Ricardo Fernandes de Carvalho – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Fábio Biscegli Jatene – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Geraldo Lorenzi-Filho – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Ilma Aparecida Paschoal – Universidade de Campinas, Campinas, SP

José Alberto Neder – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP

Renato Tetelbom Stein – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Sérgio Saldanha Menna-Barreto – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Conselho Editorial

Alberto Cukier – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Ana C. Krieger – New York School of Medicine, New York, USA

Ana Luiza Godoy Fernandes – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP

Antonio Segorbe Luis – Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Brent Winston – Department of Critical Care Medicine, University of Calgary, Calgary, Canada

Carlos Alberto de Assis Viegas – Universidade de Brasília, Brasília, DF

Carlos M. Luna – Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Carmen Sílvia Valente Barbas – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Chris T. Bolliger – University of Stellenbosch, Stellenbosch, South Africa

Dany Jasnowodolinski – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP

Douglas Bradley – University of Toronto, Toronto, ON, Canadá

Denis Martinez – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Edson Marchiori – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ

Emílio Pizzichini – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC

Frank McCormack – University of Cincinnati School of Medicine, Cincinnati, OH, USA

Gustavo Rodrigo – Departamento de Emergencia, Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Montevideú, Uruguay

Irma de Godoy – Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP

Isabela C. Silva – Vancouver General Hospital, Vancouver, BC, Canadá

J. Randall Curtis – University of Washington, Seattle, Wa, USA

John J. Godleski – Harvard Medical School, Boston, MA, USA

José Antonio Baddini Martinez – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP

José Dirceu Ribeiro – Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brazil

José Miguel Chatkin – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

José Roberto de Brito Jardim – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP

José Roberto Lapa e Silva – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ

Kevin Leslie – Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN, USA

Luiz Eduardo Nery – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP

Marc Miravittles – Hospital Clinic, Barcelona, España

Marcelo Alcântara Holanda – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE

Marcos Ribeiro – University of Toronto, Toronto, ON, Canadá

Marli Maria Knorst – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Marisa Dolhnikoff – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Mauro Musa Zamboni – Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, RJ

Nestor Muller – Vancouver General Hospital, Vancouver, BC, Canadá

Noé Zamel – University of Toronto, Toronto, ON, Canadá

Paul Noble – Duke University, Durham, NC, USA

Paulo Francisco Guerreiro Cardoso – Pavilhão Pereira Filho, Porto Alegre, RS

Paulo Pego Fernandes – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Peter J. Barnes – National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, UK

Renato Sotto-Mayor – Hospital Santa Maria, Lisboa, Portugal

Richard W. Light – Vanderbilt University, Nashville, TN, USA

Rik Gosselink – University Hospitals Leuven, Bélgica

Robert Skomro – University of Saskatoon, Saskatoon, Canadá

Rubin Tuder – University of Colorado, Denver, CO, USA

Sonia Buist – Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA

Talmadge King Jr. – University of California, San Francisco, CA, USA

Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz – Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP

Vera Luiza Capelozzi – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP



SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Secretaria: SCS Quadra 01, Bloco K, Asa Sul, salas 203/204. Edifício Denasa, CEP 70398-900 - Brasília - DF, Brasil. Telefone (55) (61) 3245-1030/ 0800 616218. Site: www.sbpt.org.br. E-mail: sbpt@sbpt.org.br

O Jornal Brasileiro de Pneumologia ISSN 1806-3713, é uma publicação bimestral da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Os conceitos e opiniões emitidos nos artigos são de inteira responsabilidade de seus autores. Permitida a reprodução total ou parcial dos artigos, desde que mencionada a fonte.

Diretoria da SBPT (Biênio 2013-2014):

Presidente: Jairo Sponholz Araújo (PR)
Secretária-Geral: Raquel Melo Nunes Carvalho Feitosa (DF)
Diretor de Defesa Profissional: Mário Sérgio Nunes (DF)
Diretor Financeiro: João Daniel Bringel Rego (DF)
Diretor Científico: Emílio Pizzichini (SC)
Diretor de Ensino e Exercício Profissional: Alberto Cukier (SP)
Diretor de Comunicação: Marcelo Alcântara Holanda (CE)
Presidente do Congresso SBPT 2014: José Miguel Chatkin (RS)
Presidente Eleito (Biênio 2015/2016): Renato Maciel (MG)
Presidente do Conselho Deliberativo: Roberto Stirbulov (SP)

CONSELHO FISCAL:

Efetivos: Carlos Alberto Gomes dos Santos (ES), Clóvis Botelho (MT), Saulo Maia Davila Melo (SE)
Suplentes: Maurício Meireles Góes (MG), Ângelo Ferreira da Silva (SC), Valéria Maria Augusto (MG)

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

Ações Programáticas - Alcindo Cerci Neto (PR)
Cirurgia Torácica - Darcy Ribeiro Pinto Filho (RS)
Distúrbios Respiratórios do Sono - Gleison Marinho Guimarães (RJ)
Endoscopia Respiratória - Viviane Rossi (SP)
Função Pulmonar - João Marcos Salge (SP)
Imagem - Alexandre Dias Mançano
Patologia Pulmonar - Rimarcos Gomes Ferreira (SP)
Pesquisa Clínica - Oliver Augusto Nascimento (SP)
Pneumologia Pediátrica - Paulo Cesar Kussek (PR)
Residência Médica - Alberto Cukier (SP)

COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

Asma - Marcia Margareth Menezes Pizzichini (SC)
Câncer Pulmonar - Ilka Lopes Santoro (SP)
Circulação Pulmonar - Daniel Waetge (RJ)
Doença Pulmonar Avançada - Valéria Maria Augusto (MG)
Doenças intersticiais - Mariana Silva Lima (SP)
Doenças Respiratórias Ambientais e Ocupacionais - Hermano Albuquerque de Castro (RJ)
DPOC - Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren (PE)
Epidemiologia - Ricardo de Amorim Corrêa (MG)
Fibrose Cística - Marcelo Bicalho de Fuccio (MG)
Infecções Respiratórias e Micoses - Mara Rúbia Fernandes de Figueiredo (CE)
Pleura - Bernardo H. Maranhão (RJ)
Relações Internacionais - Mauro Musa Zamboni (RJ)
Tabagismo - Luiz Carlos Corrêa da Silva (RS)
Terapia Intensiva - Augusto Manoel de Carvalho Farias (BA)
Tuberculose - Eliana Dias Matos (BA)

SECRETARIA ADMINISTRATIVA DO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA

Endereço: SCS Quadra 01, Bloco K, Asa Sul, salas 203/204. Edifício Denasa, CEP 70398-900 - Brasília - DF, Brasil. Telefone (55) (61) 3245-1030/ 0800 616218.

Assistente Editorial: Luana Maria Bernardes Campos. E-mail: jpnemo@jornaldepneumologia.com.br

Tiragem: 1100 exemplares

Distribuição: Gratuita para sócios da SBPT e bibliotecas

Impresso em papel livre de ácidos

APOIO:
Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PAÍS RICO É PAÍS SEM POBREZA

Expediente



EDITORIAL

325 - Novos passos para a consolidação internacional do Jornal Brasileiro de Pneumologia
New steps for the international consolidation of the Brazilian Journal of Pulmonology
 Carlos Roberto Ribeiro Carvalho, Bruno Guedes Baldi, Carlos Viana Poyares Jardim, Pedro Caruso, Rogério Souza

ARTIGO ESPECIAL/ SPECIAL ARTICLE

327 - Recomendações brasileiras de ventilação mecânica 2013. Parte I
Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I
 Essas recomendações são uma iniciativa conjunta do Comitê de Ventilação Mecânica da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) e da Comissão de Terapia Intensiva da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT).

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL ARTICLES

364 - Fatores de risco de morte em pacientes portadores de asma grave
Risk factors for death in patients with severe asthma
 Andréia Guedes Oliva Fernandes, Carolina Souza-Machado, Renata Conceição Pereira Coelho, Priscila Abreu Franco, Renata Miranda Esquivel, Adelmir Souza-Machado, Álvaro Augusto Cruz

373 - Avaliação do fator de von Willebrand em pacientes com DPOC
Evaluation of von Willebrand factor in COPD patients
 Thiago Prudente Bártholo, Cláudia Henrique da Costa, Rogério Rufino

380 - Aplicação clínica da TC e biópsia transtorácica percutânea guiada por TC em pacientes com nódulos pulmonares indeterminados
Clinical application of CT and CT-guided percutaneous transthoracic needle biopsy in patients with indeterminate pulmonary nodules
 Luciana Vargas Cardoso, Arthur Soares Souza Júnior

389 - Comparação entre duas técnicas de fechamento de toracotomia: dor pós-operatória e função pulmonar
Comparison between two thoracotomy closure techniques: postoperative pain and pulmonary function
 Juliana Duarte Leandro, Olavo Ribeiro Rodrigues, Annie France Frere Slaets, Aurelino F. Schmidt Jr, Milton L. Yaekashi

397 - Comparação entre os valores de referência para CVF, VEF₁ e relação VEF₁/CVF em brasileiros caucasianos adultos e aqueles sugeridos pela Global Lung Function Initiative 2012
Comparison between reference values for FVC, FEV₁, and FEV₁/FVC ratio in White adults in Brazil and those suggested by the Global Lung Function Initiative 2012
 Carlos Alberto de Castro Pereira, Andrezza Araujo Oliveira Duarte, Andrea Gimenez, Maria Raquel Soares

403 - Anemia em pacientes internados com tuberculose pulmonar
Anemia in hospitalized patients with pulmonary tuberculosis
 Marina Gribel Oliveira, Karina Neves Delogo, Hedi Marinho de Melo Gomes de Oliveira, Antonio Ruffino-Netto, Afranio Lineu Kritski, Martha Maria Oliveira



Sumário / Contents

411 - Oxidative damage induced by cigarette smoke exposure in mice: impact on lung tissue and diaphragm muscle

Dano oxidativo induzido por exposição a fumaça de cigarro em camundongos: impacto sobre o pulmão e o músculo diafragma

Samanta Portão de Carlos, Alexandre Simões Dias, Luiz Alberto Forgiarini Júnior, Patricia Damiani Patricio, Thaise Graciano, Renata Tiscoski Nesi, Samuel Valença, Adriana Meira Guntzel Chiappa, Gerson Cipriano Jr, Claudio Teodoro de Souza, Gaspar Rogério da Silva Chiappa

COMUNICAÇÃO BREVE / BRIEF COMMUNICATION

421 - Tratamento com Iodenafla no modelo de hipertensão pulmonar induzida por monocrotalina em ratos

Lodenafil treatment in the monocrotaline model of pulmonary hypertension in rats

Igor Bastos Polonio, Milena Marques Pagliarelli Acencio, Rogério Pazetti, Francine Maria de Almeida, Bárbara Soares da Silva, Karina Aparecida Bonifácio Pereira, Rogério Souza

425 - Citocinas no líquido pleural após transplante pulmonar como marcadores de rejeição aguda

Cytokine levels in pleural fluid as markers of acute rejection after lung transplantation

Priscila Cilene León Bueno de Camargo, José Eduardo Afonso Jr, Marcos Naoyuki Samano, Milena Marques Pagliarelli Acencio, Leila Antonangelo, Ricardo Henrique de Oliveira Braga Teixeira

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

429 - Panorama dos processos bioquímicos e genéticos presentes no mesotelioma maligno

Overview of the biochemical and genetic processes in malignant mesothelioma

Leonardo Vinicius Monteiro de Assis, Mauro César Isoldi

RELATO DE CASO / CASE REPORT

443 - Use of volume-targeted non-invasive bilevel positive airway pressure ventilation in a patient with amyotrophic lateral sclerosis

Utilização de ventilação não invasiva com dois níveis de pressão positiva nas vias aéreas e volume alvo em paciente com esclerose lateral amiotrófica

Montserrat Diaz-Abad, John Edward Brown

CARTAS AO EDITOR / LETTER TO THE EDITOR

448 - Accessory cardiac bronchus causing recurrent pulmonary infection

Brônquio cardíaco acessório causando infecções respiratórias de repetição

Gláucia Zanetti, Bruno Hochhegger, Marcos Duarte Guimarães, Edson Marchiori

450 - Ground-glass nodules and CT-guided placement of platinum coils

Nódulos em vidro fosco e marcadores espirais de platina guiados por TC

Bruno Hochhegger, Fabíola Adélia Perin, Spencer Marcantonio Camargo, Edson Marchiori, Klaus Irion, Marcos Duarte Guimarães, Jose Carlos Felicetti, Jose Camargo

Novos passos para a consolidação internacional do Jornal Brasileiro de Pneumologia

New steps for the international consolidation
of the Brazilian Journal of Pulmonology

Carlos Roberto Ribeiro Carvalho, Bruno Guedes Baldi,
Carlos Viana Poyares Jardim, Pedro Caruso, Rogério Souza

Em 2002, o Jornal Brasileiro de Pneumologia (JBP) foi indexado na base de dados SciELO. Tal fato, fruto da determinação e esforço do Corpo Editorial da época e dos anteriores, foi a base para a construção da imagem e a inserção internacional de nosso jornal. A partir daquele passo, em 2006, foi obtida a indexação no PubMed, promovendo uma expansão significativa na visibilidade do JBP. Em 2012, após a inclusão do JBP na base de dados do *Institute for Scientific Information (ISI) Web of Knowledge*, houve a liberação do seu primeiro Fator de Impacto, dando-nos uma posição de bastante destaque entre os periódicos científicos brasileiros. Esse fato foi de extrema importância, especialmente para os pesquisadores da área respiratória, pois indicava a presença de um veículo de circulação internacional para expor o resultado das pesquisas.

Entretanto, em 2013, por critérios discutíveis, o Fator de Impacto do JBP não foi liberado pela Thomson Reuters, empresa internacional que é a detentora desse indicador.^(1,2) Apesar de nosso periódico ter permanecido na base de dados, sendo portanto computadas suas publicações e citações, houve a opção pela omissão do índice no referido ano. Considerando-se que o Fator de Impacto de uma revista é o índice utilizado para a classificação da mesma junto a agências de fomento nacionais e mesmo para a avaliação de programas de pós-graduação, as consequências de tal penalidade foram enormes, tornando difícil a avaliação de sua extensão. Infelizmente, essas repercussões serão ainda percebidas ao longo dos próximos anos, influenciando de forma inequívoca os índices subsequentes.

Recentemente, em 29 de julho, foi liberada a lista anual dos periódicos incluídos no *Journal Citation Reports*; fomos informados que a avaliação do JBP, relativa às publicações de 2013, apresentava um Fator de Impacto de 1,268, o sexto maior do Brasil entre os 107 periódicos nacionais incluídos na base de dados ISI. Mais

que a posição obtida e o valor do indicador, a volta do JBP ao relatório anual da base de dados geradora do Fator de Impacto demonstra que o caminho trilhado ao longo dos últimos anos sempre foi pautado pela divulgação da ciência de qualidade na área respiratória. Conforme mencionado, o Fator de Impacto do JBP, pelo mecanismo através do qual é feito seu cálculo, ainda espelhará o efeito da penalidade sofrida ao longo de pelo menos os próximos dois anos; ainda assim, o retorno do JBP consolida sua posição dentre as revistas de relevância para a divulgação da área de medicina respiratória no mundo.

Também foi liberado, nas últimas semanas do mês de julho, o índice "cites/document" da base de dados Scopus (que utiliza o mesmo método de cálculo do Fator de Impacto), liberado pela SCImago, e esse foi 1,45, reforçando a posição do JBP como uma das mais importantes revistas brasileiras de divulgação científica, fato que reforça nossa responsabilidade com o crescimento sustentado do JBP ao longo dos próximos anos.

Para garantir tal crescimento, mudanças estruturais foram realizadas. Estamos na fase final de mudança do sistema de submissão de artigos. A partir de setembro, utilizaremos o *ScholarOne*. Essa será a nova plataforma que estará disponível para nossos autores, revisores e editores. O sistema *ScholarOne* é mais moderno e eficiente, e é o modelo utilizado por diversos periódicos de grande repercussão internacional. O principal objetivo dessa migração é facilitar e agilizar o processo de submissão e revisão dos artigos, o que é fundamental para ampliar a presença do JBP no cenário internacional, inclusive funcionando como um maior atrativo para a participação de autores e revisores internacionais.

Outro fator de grande relevância que foi concluído em julho de 2014 foi a disponibilização do JBP no PubMed Central® (PMC), que é o arquivo livre de periódicos de ciências biomédicas e da

vida do *National Institutes of Health/National Library of Medicine* (NIH/NLM, Instituto Nacional de Saúde da Biblioteca Nacional de Medicina) dos EUA. A utilização dessa ferramenta permite o acesso livre aos artigos completos do JBP, o que seguramente aumenta a visibilidade dos artigos publicados por pesquisadores de outros países, contribuindo para sua divulgação. Isso só é possível porque nossos artigos são disponibilizados em língua inglesa.

As grandes responsabilidades que se impõem nesse momento, especialmente para o futuro corpo editorial do JBP, são consolidar nossa presença nas bases de dados internacionais, tais como SciELO, PubMed, Thomson Reuters *ISI Web of Knowledge*, *Journal Citation Reports* e SCImago, e a busca contínua pela maior qualificação dos artigos publicados. Para atingir esses objetivos será fundamental a contínua participação de todos os pesquisadores, revisores e editores que contribuíram ao longo de toda a história do JBP para seu crescimento. Esperamos contar com a colaboração de novos pesquisadores para que possamos não apenas nos manter como um periódico importante para a divulgação da

pesquisa brasileira na área respiratória, como também efetivarmos e ampliarmos nossa inserção internacional.

Carlos Roberto Ribeiro Carvalho
Editor-Chefe do Jornal
Brasileiro de Pneumologia

Bruno Guedes Baldi
Carlos Viana Poyares Jardim
Pedro Caruso
Rogério Souza
Editores Executivos do Jornal
Brasileiro de Pneumologia

Referências

1. Carvalho CR, Baldi BG, Jardim CV, Caruso P. Publication of the impact factor of the Brazilian Journal of Pulmonology: a milestone on a long and arduous journey. *J Bras Pneumol.* 2012;38(4):417-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000400001>
2. Carvalho, CR. The Brazilian Journal of Pulmonology and international databases. *J Bras Pneumol.* 2013;39(5):529-31. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000500001>

Recomendações brasileiras de ventilação mecânica 2013. Parte I

Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I

Essas recomendações são uma iniciativa conjunta do Comitê de Ventilação Mecânica da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) e da Comissão de Terapia Intensiva da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT).

Resumo

O suporte ventilatório artificial invasivo e não invasivo ao paciente crítico tem evoluído e inúmeras evidências têm surgido, podendo ter impacto na melhora da sobrevida e da qualidade do atendimento oferecido nas unidades de terapia intensiva no Brasil. Isto posto, a Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) e a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) - representadas pelo seu Comitê de Ventilação Mecânica e Comissão de Terapia Intensiva, respectivamente, decidiram revisar a literatura e preparar recomendações sobre ventilação mecânica objetivando oferecer aos associados um documento orientador das melhores práticas da ventilação mecânica na beira do leito, baseado nas evidências existentes, sobre os 29 subtemas selecionados como mais relevantes no assunto. O projeto envolveu etapas visando distribuir os subtemas relevantes ao assunto entre experts indicados por ambas as sociedades que tivessem publicações recentes no assunto e/ou atividades relevantes em ensino e pesquisa no Brasil na área de ventilação mecânica. Esses profissionais, divididos por subtemas em duplas, responsabilizaram-se por fazer revisão extensa da literatura mundial sobre cada subtema. Reuniram-se todos no Fórum de Ventilação Mecânica na sede da AMIB em São Paulo, em 03 e 04 de agosto de 2013 para finalização conjunta do texto de cada subtema e apresentação, apreciação, discussão e aprovação em plenária pelos 58 participantes, permitindo a elaboração de um documento final.

Descritores: Recomendações; Ventilação Mecânica; Insuficiência Respiratória.

Abstract

Perspectives on invasive and noninvasive ventilatory support for critically ill patients are evolving, as much evidence indicates that ventilation may have positive effects on patient survival and the quality of the care provided in intensive care units in Brazil. For those reasons, the Brazilian Association of Intensive Care Medicine (*Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB*) and the Brazilian Thoracic Society (*Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - SBPT*), represented by the Mechanical Ventilation Committee and the Commission of Intensive Therapy, respectively, decided to review the literature and draft recommendations for mechanical ventilation with the goal of creating a document for bedside guidance as to the best practices on mechanical ventilation available to their members. The document was based on the available evidence regarding 29 subtopics selected as the most relevant for the subject of interest. The project was developed in several stages, during which the selected topics were distributed among experts recommended by both societies with recent publications on the subject of interest and/or significant teaching and research activity in the field of mechanical ventilation in Brazil. The experts were divided into pairs that were charged with performing a thorough review of the international literature on each topic. All the experts met at the Forum on Mechanical Ventilation, which was held at the headquarters of AMIB in São Paulo on August 3 and 4, 2013, to collaboratively draft the final text corresponding to each sub-topic, which was presented to, appraised, discussed and approved in a plenary session that included all 58 participants and aimed to create the final document.

Keywords: Recommendations; Mechanical Ventilation; Respiratory Insufficiency.

Introdução

O suporte ventilatório mecânico, tanto não invasivo como invasivo, deve ser realizado de forma adequada e segura para evitarmos a lesão induzida pela ventilação mecânica. A ventilação mecânica

Final da elaboração: 20 de outubro de 2013.

Conflitos de interesse: A Divisão de Assuntos Científicos da AMIB, com auxílio da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, captou recursos de apoio na forma de quotas de patrocínio junto a indústrias e laboratórios, objetivando angariar fundos para viabilização de parte dos custos do evento (passagens, hospedagem e alimentação dos participantes). Essas empresas não participaram da elaboração do documento, nem tiveram acesso ao seu conteúdo, senão quando apresentado, em seu formato final já aprovado, em brochuras distribuídas no Congresso Brasileiro de Medicina Intensiva de 2013, no Rio de Janeiro. As empresas que colaboraram com o projeto foram Air Liquide, Covidien, GE, Intermed, Magnamed, Mindray e Philips.

Autor correspondente: Carmen Sílvia Valente Barbas, Disciplina de Pneumologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Avenida Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP - 05403-900 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: carmen.barbas@gmail.com

moderna e atual, guiada pelos conhecimentos de fisiologia e as evidências literárias tanto dos experimentos de laboratório, como pelos ensaios clínicos randomizados e/ou observacionais com pacientes, nos indicam um suporte ventilatório com volumes correntes de 6mL/Kg de peso predito, delta entre a pressão de platô e a pressão expiratória final positiva (PEEP) de no máximo 15cmH₂O, níveis de pressão expiratória final suficientes para evitar o colapamento das vias aéreas e dos alvéolos e garantir uma troca gasosa adequada, posicionamento dos pacientes no leito de maneira a garantir uma ventilação adequada e não lesiva (como a posição prona nos casos de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) grave) e técnicas de suporte avançado (como a circulação extracorpórea com remoção do gás carbônico (CO₂) nos casos de SDRA refratária. Com o advento de ventiladores cada vez mais sofisticados e com possibilidades de ajuste fino de sensibilidade e de diversos mecanismos de disparo, de diferentes velocidades e aceleração de fluxo inspiratório, diversos mecanismos de término de tempo inspiratório e diversas opções de monitorização ocorre a possibilidade de ajuste de sincronia do paciente com o ventilador mecânico e a ventilação mecânica de acordo com a doença respiratória apresentada pelos pacientes, destacando-se o suporte ventilatório direcionado para as doenças restritivas diferentemente das obstrutivas.

Assim, fez-se a necessidade de reunião de especialistas brasileiros envolvidos com suporte ventilatório: anestesia, terapia intensiva, pneumologia, fisioterapia, enfermagem, nutrição e fonoaudiologia para análise das evidências literárias disponíveis sobre o ventilação mecânica que, associado à experiência das diversas especialidades, pudessem orientar os profissionais das unidades de terapias intensivas brasileiras a como oferecer aos nossos pacientes com insuficiência respiratória um suporte respiratório seguro e eficaz, baseado nas melhores evidências disponíveis para evitarmos a possibilidade de lesão associada a ventilação mecânica.

Assim, o objetivo do presente trabalho foi rever a literatura disponível sobre 29 subtemas relacionados ao suporte ventilatório do paciente em insuficiência respiratória e, após apresentação, discussão e aprovação em plenária composta pelos 58 especialistas, apresentá-las sob a forma de recomendações ou sugestões.

Metodologia

A literatura disponível no MEDLINE (2003-2013) e na Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) foi revisada por especialistas com nível escolar superior (médicos intensivistas, pneumologistas e anesthesiologistas, fisioterapeutas, enfermeiros, nutricionistas e fonoaudiólogos), dispostos em duplas para cada um dos 29 subtemas escolhidos sobre suporte ventilatório não invasivo e invasivo em pacientes com insuficiência respiratória.

Após a revisão dos artigos disponíveis na literatura cada dupla respondeu as perguntas formuladas pela comissão organizadora (constituída pelos Drs. Carmen Sílvia Valente Barbas (Presidente do Comitê de Ventilação Mecânica da AMIB), Alexandre Marini Ísola (Coordenador Nacional do Curso de Ventilação Mecânica para Adultos em UTI da AMIB - VENUTI) e Augusto Manoel de Carvalho Farias, Coordenador da Comissão de Terapia Intensiva da SBPT), de acordo com os critérios previamente sugeridos por outros autores.⁽¹⁻⁴⁾ Assim, usou-se o termo recomendação quando o nível de evidência era forte, com base em estudos randomizados com mais de cem pacientes, metaanálises e efeito tudo ou nada ou de segurança para os pacientes. O termo sugestão foi utilizado quando a evidência foi considerada fraca, ou seja, baseada em estudos observacionais, casos-controle, série de casos e ou experiência de especialistas para orientação do suporte ventilatório nacional de maneira eficaz e segura evitando-se os possíveis efeitos deletérios associados ao suporte ventilatório não adequado para nossos pacientes.

Os 58 especialistas participantes responderam as perguntas propostas durante 8 horas de reunião na sede da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) no dia 03 de agosto de 2013. Após a elaboração das respostas às perguntas formuladas baseadas nas evidências disponíveis na literatura e na experiência dos especialistas estas foram apresentadas em plenária para todos os 58 especialistas presentes no dia 04 de agosto de 2013 na Sede da Associação de medicina Intensiva Brasileira (AMIB), sendo discutidas, modificadas quando necessário, votadas e aprovadas de acordo com sugestões e observações dos especialistas presentes.

Todos os relatórios entregues pelas duplas foram reunidos pela Comissão Organizadora do projeto, que revisou, formatou e produziu

o documento final, após revisão dos autores. A seguir, o documento foi encaminhado para impressão de manuais de beira de leito contendo as recomendações para distribuição as unidades de terapia intensiva de todo o Brasil e para publicação na Revista Brasileira de Terapia Intensiva (RBTI) e no Jornal Brasileiro de Pneumologia.

Indicação de suporte ventilatório não invasivo e invasivo

Comentário - A VM substitui total ou parcialmente a ventilação espontânea e está indicada na insuficiência respiratória aguda (IRpA) ou crônica agudizada. A VM propicia melhora das trocas gasosas e diminuição do trabalho respiratório, podendo ser utilizada de forma não invasiva por meio de uma interface externa, geralmente uma máscara facial, e de forma invasiva por meio de um tubo endotraqueal ou cânula de traqueostomia. Ventilação não invasiva (VNI) utiliza uma pressão inspiratória para ventilar o paciente por meio de interface nasofacial (pressão inspiratória positiva (IPAP) e ou pressão de suporte (PSV)) e uma pressão positiva expiratória para manter as vias aéreas e os alvéolos abertos para melhorar a oxigenação, pressão expiratória positiva (EPAP) ou pressão expiratória final positiva (PEEP). No modo de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), é administrada ao paciente, por interface nasofacial, somente uma pressão expiratória final contínua nas vias aéreas, e a ventilação do paciente é feita de forma totalmente espontânea.

Ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva: quando começar

Recomendação - Em não havendo contraindicação (Quadro 1), os pacientes com incapacidade de manter ventilação espontânea (volume-minuto $>4\text{Lpm}$, $\text{PaCO}_2 < 50\text{mmHg}$ e $\text{pH} > 7,25$) devem iniciar uso de VNI com dois níveis de pressão, com a pressão inspiratória suficiente para manter um processo de ventilação adequada, visando impedir a progressão para fadiga muscular e/ou parada respiratória.⁽⁵⁾

Sugestão - Pode-se usar VNI em pacientes com rebaixamento de nível de consciência devido à hipercapnia em doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). A melhora da consciência deve ser evidente dentro de 1 a 2 horas após o início da VNI.^(5,6)

Recomendação - Os pacientes que deterioram ou não melhoram devem ser imediatamente intubados pelo risco de perda de proteção da via aérea inferior e de parada respiratória.⁽⁵⁾

Ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva: quando descontinuar

Recomendação - O uso de VNI deve ser monitorado por profissional da saúde à beira-leito, de 0,5 a 2 horas. Para ser considerado sucesso, devem ser observados: diminuição da frequência respiratória (f), aumento do volume corrente (VC), melhora do nível de consciência, diminuição ou cessação de uso de musculatura acessória, aumento da pressão parcial do oxigênio (PaO_2) e/ou da saturação arterial periférica (SpO_2), e diminuição da pressão parcial de gás carbônico (PaCO_2) sem distensão abdominal significativa. Quando não há sucesso, realizar imediata intubação orotraqueal (IOT) e ventilação invasiva. Espera-se sucesso na população hipercápnica com o uso da VNI em 75% dos casos, e nos hipoxêmicos em cerca de 50%.⁽⁵⁾

Ventilação mecânica não invasiva na exacerbação da asma

Sugestão - A VNI pode ser utilizada em conjunto com terapia medicamentosa para melhorar a obstrução ao fluxo aéreo e diminuir

Quadro 1 - Contraindicações a ventilação não invasiva

| |
|--|
| Absolutas |
| Necessidade de intubação de emergência. |
| Parada cardíaca ou respiratória |
| Relativas |
| Incapacidade de cooperar, proteger as vias aéreas, ou secreções abundantes |
| Rebaixamento de nível de consciência (exceto acidose hipercápnica em DPOC) |
| Falências orgânicas não respiratórias (encefalopatia, Arritmias malignas ou hemorragia digestivas graves com instabilidade hemodinâmica) |
| Cirurgia facial ou neurológica |
| Trauma ou deformidade facial |
| Alto risco de aspiração |
| Obstrução de vias aéreas superiores |
| Anastomose de esôfago recente (evitar pressurização acima de $15\text{cmH}_2\text{O}$) |

DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica.

esforço respiratório em pacientes em crise asmática moderada e acentuada.^(5,7)

Ventilação mecânica não invasiva na exacerbação aguda da doença pulmonar obstrutiva crônica

Recomendação – Deve-se usar VNI no tratamento da DPOC agudizada para diminuir a necessidade de intubação (risco relativo - RR de 0,41 [intervalo de confiança de 95% – IC95%: 0,33-0,53]), diminuição do tempo de internação no hospital e diminuição da mortalidade com um RR de 0,52 (IC95%: 0,35-0,76).^(5,6)

Edema agudo de pulmão cardiogênico

Recomendação – Deve-se usar VNI (ventilação com pressão positiva bifásica (BIPAP) com EPAP 5 a 10 e pressão inspiratória positiva (IPAP) até 15cmH₂O) e/ou CPAP de 5 a 10cmH₂O nos pacientes com edema agudo de pulmão de origem cardiogênica visando diminuir a necessidade de intubação endotraqueal (RR de 0,53 [IC95%: 0,34-0,83]) e redução na mortalidade hospitalar (RR de 0,6 [IC95%: 0,45-0,84]).^(5,8,9)

Ventilação mecânica não invasiva na síndrome de desconforto respiratório agudo

Sugestão – Pode-se utilizar a VNI na síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA), especialmente nos casos de SDRA leve, com os cuidados de se observarem as metas de sucesso de 0,5 a 2 horas. No caso de não sucesso, evitar retardar a intubação.^(5,10)

Recomendação – Na SDRA grave, evitar utilizar VNI, devido à alta taxa de falência respiratória e à necessidade de IOT, especialmente em pacientes com PaO₂/FIO₂ <140 e *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) II >35.^(5,10)

Ventilação mecânica não invasiva na pneumonia adquirida na comunidade grave

Sugestão – Pode-se utilizar a VNI em pneumonia adquirida na comunidade (PAC) grave com insuficiência respiratória hipoxêmica, especialmente nos portadores concomitantes de DPOC com os cuidados de se observarem as metas de sucesso de 0,5 a 2 horas. No caso de não sucesso, evitar retardar a intubação.^(5,11)

Pós-extubação

Recomendação – A VNI deve ser utilizada visando encurtar a duração da ventilação invasiva (ação facilitadora da retirada da VNI), reduzir a mortalidade, diminuir as taxas de pneumonia associada à VM (PAV), gerando menos dias internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e hospitalar na população de pacientes DPOC hipercápnicos.^(5,12,13)

Recomendação – Usar VNI imediatamente após a extubação nos pacientes de risco (Quadro 2) para evitar IRpA e reintubação (ação profilática).^(5,12-15)

Recomendação – Evitar o uso da VNI após novo quadro de insuficiência respiratória instalada (ação curativa).^(5,12-16)

Ventilação não invasiva em pós-operatório

Recomendação – A VNI para tratamento da IRpA no pós-operatório imediato de cirurgias abdominal e torácica eletivas deve ser utilizada associada à melhora da troca gasosa, à redução de atelectasias e à diminuição do trabalho respiratório, além de diminuição da necessidade de IOT e, possivelmente, da mortalidade. Deve ser utilizada com cautela, respeitando-se as limitações e contraindicações para sua utilização.^(5,16-19)

Sugestão – Em cirurgias esofágicas, pode-se usar VNI para se evitar IRpA, mantendo-se pressões inspiratórias mais baixas (EPAP <8 e IPAP <15). A mesma sugestão vale para cirurgia torácica, cirurgia abdominal, cirurgia cardíaca, e cirurgia bariátrica.^(5,17-19)

Quadro 2 – Pacientes considerados em risco de falha de extubação que poderão se beneficiar do uso de ventilação não invasiva imediato após extubação (uso profilático)

| |
|---|
| Hipercapnia |
| Insuficiência cardíaca congestiva |
| Tosse ineficaz ou secreção retida em vias aéreas. |
| Mais do que um fracasso no teste de respiração espontânea |
| Mais do que uma comorbidade |
| Obstrução das vias aéreas superiores |
| Idade >65 anos |
| Aumento da gravidade, avaliadas por um APACHE >12 no dia da extubação |
| Tempo de ventilação mecânica >72 horas |
| Paciente portador de doenças neuromusculares |
| Pacientes obesos |

Broncoscopia

Sugestão – A VNI pode ser utilizada durante e após a broncoscopia, visando diminuir o risco de complicações associadas ao procedimento em pacientes com hipoxemia grave refratária, insuficiência respiratória pós-operatória, ou DPOC grave.⁽⁵⁾ Cuidados especiais devem ser utilizados após procedimento de biópsia transbrônquica, mantendo-se as pressões de vias aéreas <20cmH₂O e realizando radiografia de tórax, se descompensação clínica do paciente e após cerca de 6 horas do procedimento, para verificação de possível ocorrência de pneumotórax.

Máscaras e ventiladores para aplicação de ventilação não invasiva

Ventiladores disponíveis no mercado brasileiro: características, vantagens e desvantagens

Sugestão – A VNI pode ser aplicada por meio de ventiladores portáteis, específicos para esse fim com compensação de vazamento, os quais devem ser acoplados a interfaces nasofaciais com circuito único e válvula exalatória localizada na própria máscara e, ventiladores invasivos microprocessados com programas específicos para esse fim, os quais devem ser acoplados a interfaces nasofaciais por meio de cotovelo e circuito duplo do próprio ventilador mecânico (Quadro 1 - material eletrônico suplementar). O modo CPAP pode ser aplicado por meio de geradores de fluxo (CPAP de “parede”) ^(20,21) (Quadro 3).

Reinalação de gás carbônico

Sugestão – Procurar evitar a reinalação de CO₂ ou minimizá-la nos casos de uso dos ventiladores de circuito único. Os sistemas que apresentam orifícios de exalação na própria interface apresentam menor risco de reinalação quando comparados aos que têm esse orifício no circuito. Outros fatores que podem contribuir para a reinalação de CO₂ são a utilização de PEEP baixa e o reduzido suporte pressórico, necessitando maior grau de atenção nessas situações.⁽²²⁾

Suplementação de oxigênio

Sugestão – Em ventiladores com misturador de gás, o ajuste da suplementação de oxigênio (O₂) é

feita no próprio ventilador. Nos equipamentos de VNI portáteis, sem misturador de gás, suplementar O₂ diretamente na máscara sempre depois da válvula de exalação, usando fonte de O₂ externa. A FiO₂ suplementada ao paciente depende do fluxo de O₂, da posição da conexão da fonte de O₂ no circuito, do grau de vazamento verificado no circuito ventilatório, do tipo de interface utilizada e dos níveis de IPAP e EPAP oferecidos.⁽²³⁻²⁶⁾

Monitorização na ventilação não invasiva

Recomendação – Monitorizar o volume corrente (VC), a frequência respiratória (f) e a saturação periférica de oxigênio (SpO₂) durante uso da VNI. Quando disponível, realizar a monitorização gráfica. As assincronias, os escapes o auto-peep, os esforços ineficazes e o mecanismo de compensação do vazamento devem ser constantemente observados.^(26,27)

Indicação de uso das interfaces nas principais situações clínicas

Recomendação – Escolher uma interface adequada, a que melhor se adapte à face do paciente, visando à melhor eficiência clínica.

Recomendação – Utilizar interfaces sem compressão nasal se o tempo estimado de VNI for >24 a 48 horas.

Recomendação – Utilizar interface com válvula de PEEP se a opção for CPAP com gerador de fluxo.

Recomendação – Na VNI com ventilador mecânico de UTI (microprocessado convencional) utilizar máscara conectada a circuito duplo. Na VNI com ventilador específico, utilizar máscara para circuito único^(20,23-25) (Quadro 4).

Adaptação e tolerância da interface

Máscaras nasais

Sugestão – Podem ser usadas em IRpA leve, em pacientes com claustrofobia ou má adaptação à máscara facial.

Sugestão – Podem-se combinar diferentes interfaces quando os pacientes necessitam de assistência ventilatória contínua para evitar os pontos isquêmicos devido à redução de fluxo sanguíneo secundária à pressão que a máscara exerce no rosto do paciente (Quadro 5).⁽²⁵⁾

Quadro 3 – Tipos de modos ventilatórios para suporte não invasivo

| Modos | Descrição | Indicação* |
|-----------------|--------------------------------------|--|
| CPAP | Pressão constante nas vias aéreas | Recomendação: no EAP cardiogênico, no PO de cirurgia abdominal e na apneia do sono leve/moderada |
| | Ventilação espontânea | Recomendação: nas hipercapnias agudas, para descanso da musculatura respiratória; no EAP cardiogênico e nas infecções de imunossuprimidos. |
| BIPAP (BILEVEL) | Dois níveis de pressão (IPAP e EPAP) | |
| | Ciclagem a fluxo | |

CPAP - pressão positiva contínua nas vias aéreas; BIBAP - pressão positiva bifásica; EAP - edema agudo de pulmão; PO - pos-operatório; IPAP - pressão inspiratória positiva; EPAP - pressão expiratória positiva. *exceto se contraindicado.

Máscaras oronasais (faciais)

Recomendação - Usar máscaras faciais na IRpA leve e moderada, visando à melhora rápida dos parâmetros fisiológicos (trocas gasosas e trabalho respiratório). Monitorizar tolerância e efeitos colaterais, como úlcera em pontos de apoio e distensão gástrica.

Máscara facial total e capacete

Recomendação - Utilizar nas situações de insuficiência respiratória hipoxêmica mais graves por permitir uma pressurização maior das vias aéreas. Por cobrir todo o rosto, distribui a pressão da máscara exercida na pele, evitando pontos de pressão em torno do nariz e reduzindo o risco de lesões cutâneas (Quadro 5).

Sugestão - Pode ser utilizada a máscara do tipo capacete (Helmet), se disponível, nos casos de insuficiência respiratória menos grave. A mesma é hermeticamente fechada por uma almofada de ar ao redor do pescoço, inflada pelo próprio ventilador, tendo como pontos de contato o pescoço, os ombros e a região axilar. Porém, o fato de apresentar um grande espaço morto gera uma limitação para sua aplicação em pacientes com distúrbio de ventilação, devendo ser corrigida com aplicação de maiores níveis de suporte pressórico. O ruído interno também é um incômodo a ser considerado. Essa interface pode gerar também assincronia de disparo determinado pelo atraso na liberação do fluxo inspiratório, com consequente elevação do trabalho respiratório⁽²⁸⁻³⁰⁾ (Quadro 5).

Quadro 4 – Diferenças entre a ventilação não invasiva administrada pelos ventiladores portáteis específicos para ventilação não invasiva e dos ventiladores de unidade de terapia intensiva microprocessados com módulo de ventilação não invasiva

| | Ventiladores de UTI | Específicos para VNI |
|---------------------------------|---|---|
| Circuito | Duplo com válvula de demanda | Circuito único |
| Exalação | Válvula exalatória | Exalação por orifício ou válvula exalatória na máscara ou circuito |
| Vazamento | Compensado, se usado modo PCV (ciclado a tempo) ou modulo específico para VNI | Compensação automática |
| Suplementação de O ₂ | Regulada pelo blender do ventilador | Regulada pelo Blender do ventilador ou O ₂ suplementar na máscara/circuito |
| PEEP | Na válvula exalatória do ventilador | Válvula exalatória do ventilador e/ou válvula regulável na máscara Permite o uso de máscaras com válvula exalatória na máscara ou no circuito ventilatório |
| Tipo de interface | Interfaces para circuito duplo | |

UTI - unidade de terapia intensiva; PCV - ventilação controlada a pressão; VNI - ventilação não invasiva; O₂ - oxigênio; PEEP - pressão expiratória final positiva.

Intubação e traqueostomia

Técnicas para intubação eletiva, semieletiva e na emergência

Recomendação - Usar laringoscopia direta com visualização da laringe como o mais rápido e confiável método de inserção do tubo orotraqueal, seja em casos eletivos e na emergência. Após três tentativas de intubação sem sucesso, por médico experiente, considera-se via aérea difícil (VAD), devendo seguir as normatizações estabelecidas para esse fim.^(31,32)

Intubação eletiva

Sugestão - A intubação traqueal eletiva é caracterizada quando não há sinais iminentes de

Quadro 5 – Vantagens e desvantagens dos diversos tipos de interfaces

| Interface | Vantagens | Desvantagens | Ventilador e adequações sugeridas |
|--------------|---|---|--|
| Nasal | Menor risco de aspiração Facilita expectoração Menor claustrofobia Permite a fala Permite a alimentação Fácil manuseio Menor espaço morto | Vazamento oral Despressurização oral Irritação nasal Limitação de uso em pacientes com obstrução nasal Ressecamento oral | Equipamentos de fluxo contínuo e com circuito único |
| Facial | Menor vazamento oral Mais apropriada para condições agudas, por permitir maiores fluxos e pressões | Maior chance de ulcera pressão nasal ou pontos de apoio Maior claustrofobia Maior risco de aspiração Dificulta alimentação Atrapalha a comunicação Risco de asfixia com mau funcionamento do ventilador Risco de broncoaspiração | Equipamentos de fluxo contínuo ou de demanda Circuito único ou duplo Quando usado equipamentos de duplo circuito é necessário que o mesmo tenha compensação automática de vazamento. |
| Facial total | Mais confortável para uso prolongado; Fácil de ajustar Menor risco de lesão cutânea facial Mínimo vazamento | Maior espaço morto; Não deve ser utilizada associada à aerosolterapia; Monitorar possível evento de vômito (cuidado com aspiração) | Equipamentos de fluxo contínuo Circuito único Utilizar preferencialmente em ventiladores específicos para VNI ou ventiladores convencionais com módulo de VNI |
| Capacete | Mais confortável para uso prolongado Não oferece risco de lesão cutânea facial | Risco maior de reinalação de CO ₂ Favorece assincronia entre paciente e ventilador Risco de asfixia com mau funcionamento do ventilador Não pode ser utilizada associada a aerosolterapia. Alto ruído interno e maior sensação de pressão no ouvido Necessidade de pressões mais altas para compensação do espaço morto. Pode haver lesão cutânea nas axilas | Equipamentos de fluxo contínuo ou de demanda Circuito duplo ou único com válvula de PEEP no capacete |

VNI - ventilação não invasiva; CO₂ - dióxido de carbono; PEEP - pressão expiratória final positiva.

falência nos mecanismos de proteção das vias aéreas, de ventilação e/ou oxigenação, podendo ser escolhido o melhor método para intubação traqueal de acordo com cada paciente. Usar a laringoscopia direta com IOT como método de escolha.^(31,32)

Sugestão – Preparar o paciente adequadamente para intubação traqueal, por meio de pré-oxigenação, monitorização e posicionamento adequado durante o procedimento, visando a uma laringoscopia ótima.^(32,33)

Sugestão – Utilizar preferencialmente o laringoscópio de lâmina curva de número apropriado. O laringoscópio de lâmina reta

pode ser usado para exposição da laringe em intubações difíceis.^(31,32,34)

Intubação de emergência

Sugestão – Utilizar a técnica de intubação com sequência rápida para reduzir o risco de aspiração de conteúdo gástrico. Nessa técnica, posicionar o tubo orotraqueal no menor tempo possível, após a perda da consciência.^(32,35,36)

Sugestão – Utilizar agentes hipnóticos (propofol, etomidato, cetamina ou tiopental), opioides (fentanil, alfentanil ou remifentanil) e bloqueadores neuromusculares (rocurônio ou succinilcolina). A manobra de Sellick (compressão

da cricoide) pode ser utilizada, durante o procedimento para minimizar risco de aspiração de conteúdo gástrico.^(32,35-37)

Técnicas e indicação de traqueostomia: vantagens e desvantagens

Tempo de realização de traqueostomia: recomendações baseadas na causa da insuficiência respiratória

Trauma raquimedular

Sugestão – Realizar traqueostomia precoce (até 7 dias) nesse grupo. O trauma cervical alto - C5 ou acima - é um fator preditor independente de necessidade VM prolongada. Os pacientes com lesões abaixo desse nível devem ser avaliados individualmente.^(32,38)

Trauma cranioencefálico

Sugestão – Realizar traqueostomia precoce (até 7 dias) nos pacientes mais graves (escala de Glasgow <8), que geralmente necessitam de suporte ventilatório prolongado. Há evidência conflitante na redução da taxa de pneumonia associada à VM e não há evidência que a traqueostomia precoce reduza a mortalidade, a lesão das vias aéreas e nem a internação hospitalar.^(32,38,39)

Pacientes com trauma que não incluem o sistema nervoso central

Sugestão – Indicar a traqueostomia precoce quando houver estimativa de suporte ventilatório prolongado.^(32,38-40)

Pacientes internados por causas clínicas na unidade de terapia intensiva

Recomendação – Aguardar 14 dias para realização da traqueostomia, uma vez que o procedimento precoce não reduz a mortalidade em 30 dias, tampouco o tempo de UTI e a necessidade de sedação.^(32,41-44)

Técnicas de traqueostomia

Recomendação – Realizar traqueostomia percutânea ou convencional de acordo com os recursos disponíveis e experiência da equipe. A traqueostomia percutânea pode ser realizada à beira do leito pela equipe da terapia intensiva, mas apresenta custo maior e necessita de broncoscopia,

visando aumentar a segurança do procedimento, apresentando menor taxa de infecção na ferida cirúrgica. A traqueostomia convencional deve ser realizada em centro cirúrgico por equipe especializada, salvo unidades de terapia intensiva que possuam sala para procedimentos cirúrgicos internos. Em relação às complicações maiores, como taxa de sangramento, enfisema subcutâneo, pneumotórax e mortalidade, ambas as técnicas apresentam resultados semelhantes.^(32,45-47)

Regulagem inicial do ventilador invasivo e modos ventilatórios convencionais

Regulagem do ventilador

Recomendação – Utilizar a FIO₂ necessária para manter a saturação periférica de oxigênio (SpO₂) entre 93 a 97%.^(48,49)

Recomendação – Usar VC 6mL/kg/peso predito inicialmente. Reavaliar de acordo com evolução do quadro clínico do paciente.⁽⁴⁸⁻⁵²⁾

Recomendação – Usar modo assistido-controlado, podendo ser ciclado a volume (VCV) ou ciclado a tempo e limitado a pressão (PCV), reavaliando nas primeiras horas de acordo com o quadro clínico.⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾

Recomendação – Regular frequência respiratória (f) inicial controlada entre 12 e 16rpm, com fluxo inspiratório ou tempo inspiratório visando manter inicialmente relação I:E em 1:2 a 1:3. Em caso de doença obstrutiva, pode-se começar usando f mais baixa (<12rpm) e, em caso de doenças restritivas, pode-se utilizar f mais elevada (>20rpm, por exemplo, se o quadro clínico assim exigir). Reavaliar assim que disponível a primeira gasometria.^(48,51-54)

Recomendação – Definir o tipo de disparo do ventilador. Os disparos mais comuns no mercado são os disparos a tempo (modo controlado pelo ventilador) e pelo paciente (disparos a pressão e a fluxo, chamados de modos de disparo pneumáticos). A sensibilidade do ventilador deve ser ajustada para o valor mais sensível para evitar autodisparo. O ventilador ainda pode ser disparado pelo estímulo neural (modo de ventilação assistida ajustada neuralmente - NAVA).^(48,51-54)

Recomendação – Usar PEEP de 3 a 5cmH₂O inicialmente, salvo em situações de doenças como SDRA, nas quais o valor da PEEP deve ser ajustado de acordo com as orientações abordadas no tema específico nestas recomendações.^(48,49,55-57)

Recomendação – Utilizar aquecedores e umidificadores passivos em pacientes sob VM. Nos pacientes portadores de secreção espessa, devem-se utilizar umidificação e aquecimento ativos, se disponível com umidificação ótima, para evitar oclusão do tubo orotraqueal.⁽⁵⁸⁾

Recomendação – Regular os alarmes de forma individualizada, usando critérios de especificidade e sensibilidade adequados para o quadro clínico do paciente. Devem-se regular o *back-up* de apneia e os parâmetros específicos de apneia, se disponíveis no equipamento.

Recomendação – Uma vez estabelecidos os parâmetros iniciais, observar as curvas de VC, pressão e fluxo, a fim de constatar se os valores obtidos estão dentro do previsto e se não há necessidade de reajuste imediato. Verificar a oximetria de pulso que deve ser contínua. Inicialmente, usar o alarme de pressão máxima nas vias aéreas em 40cmH₂O, visando evitar barotrauma, ajustando-se conforme quadro clínico, assim que possível.^(48,51-54)

Recomendação – Após 30 minutos de ventilação estável, deve-se colher uma gasometria arterial, para observar se as metas de ventilação e troca foram atingidas. Do contrário, realizar os reajustes necessários nos parâmetros de modo e ciclagem.⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾

Recomendação – Avaliar as possíveis repercussões hemodinâmicas da VM. Avaliar presença de hipovolemia/ocorrência de auto-PEEP e/ou pneumotórax em casos de hipotensão associada ao uso da ventilação com pressão positiva.

Recomendação – Manter o nível de trabalho muscular o mais apropriado. Nos casos de demanda de fluxo inspiratório alta, utilizar opioides para diminuição do *drive* ventilatório e adequado conforto do paciente. Proporcionar o repouso muscular por 24 a 48 horas nos casos de fadiga muscular respiratória e de instabilidade hemodinâmica.

Recomendação – Nos casos em que o repouso muscular não se faz necessário, iniciar o mais rápido possível um modo assistido de ventilação com adequado ajuste da sensibilidade do ventilador. Evitar a disfunção diafragmática induzida pelo ventilador, que geralmente ocorre após 18 horas de ventilação controlada.

Sugestão – Em pacientes com idade avançada, com uso prolongado de modos controlados, pacientes desnutridos, pacientes sob uso de corticoides, bloqueadores neuromusculares e

hipotireoidismo dar especial atenção à avaliação da função da musculatura respiratória.

Modos ventilatórios convencionais⁽⁵⁹⁾

Sugestão – Utilizar modos assistido-controlados a volume (VCV) quando se almejar manter volume-minuto (VC x f) mais estável. Esse modo pode ser disparado a tempo (controlado), pressão e fluxo (assistido) e é ciclado ao se atingir o VC inspirado predeterminado. A pressão nas vias aéreas é variável e consequente à mecânica ventilatória do paciente (especial atenção à monitorização à pressão de pico e de platô nesse modo, com adequada regulagem de alarme de pressão máxima em vias aéreas). Esse modo é utilizado para medida da pressão de pico e pressão de platô visando calcular complacência e resistência do sistema respiratório sob fluxo inspiratório constante e quadrado (vide tema específico destas recomendações).

Sugestão – Utilizar modos assistido-controlados limitados a pressão e ciclados a tempo (PCV) em situação de comprometimento da mecânica do sistema respiratório (complacência baixa e ou resistência alta), pois permitem o controle mais adequado das pressões em vias aéreas e alveolares. Esse modo se caracteriza por manter a pressão limitada durante toda a fase inspiratória, sendo ciclado a tempo. O tempo inspiratório é fixo em segundos pelo cuidador. O fluxo é livre e desacelerado. Nesse modo o VC é variável e consequente do delta de pressão administrado e da mecânica ventilatória do paciente (deve-se oferecer especial atenção à monitorização do VC expirado e regulagem de alarme de volume-minuto máximo e mínimo). Pode-se, ainda, acelerar ou desacelerar a velocidade do fluxo inspiratório (rampa, *rise time* ou *slope*). O *rise time* pode ser mais acelerado em pacientes obstrutivos, visando ajustar um melhor VC. Cuidado especial com a ocorrência de pico de fluxo excessivo (*overshoot*). Nos pacientes restritivos, usar *rise time* menos acelerado.

Sugestão – A pressão de suporte (PSV) é considerada o modo preferencial durante a ventilação assistida ou espontânea. Deve ser iniciado seu uso o mais precocemente possível, conforme o quadro clínico. É modo disparado exclusivamente pelo paciente, a pressão ou a fluxo. Caracteriza-se por pressão limitada durante toda fase inspiratória, sendo ciclado quando o fluxo inspiratório cai, geralmente, a 25% do pico de

fluxo inspiratório. Esse critério de ciclagem (% de critério de ciclagem) em alguns ventiladores mais modernos pode ser regulado de 5 a 80%, permitindo redução do tempo inspiratório em pacientes obstrutivos (% de critério de ciclagem >25%) e aumento do tempo inspiratório em pacientes restritivos (% de critério de ciclagem <25%). O *rise time* pode ser mais acelerado em pacientes obstrutivos, permitindo-se diminuir o tempo inspiratório e ajustar um melhor VC. Cuidado especial com a ocorrência de pico de fluxo excessivo (*overshoot*). Nos pacientes restritivos, usar *rise time* menos acelerado, com possível ganho de VC.

Sugestão – Usar ventiladores ciclados a pressão quando somente houver esse recurso no local. Pode ser disparado a tempo e a pressão. Caracteriza-se por oferecer fluxo fixo até que a pressão das vias áreas atinja um valor predeterminado regulado pelo cuidador (ciclagem). Assim, o VC não é conhecido, recomendando-se utilização de um ventilômetro externo (ventilômetro de Wright) ou coletar uma gasometria arterial após 20 minutos de ventilação estável, a fim de checar se o valor de PaCO₂ está compatível com o quadro clínico (entre 35 a 45mmHg na maioria dos casos). Esse equipamento geralmente não dispõe de *blender* (misturador) interno de O₂, nem de alarmes. Deve haver cuidadosa atenção e vigilância da ventilação e oxigenação por parte da equipe multiprofissional.

Recomendação – Evitar o uso do modo *Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation* (SIMV), pois se mostrou associado a aumento do tempo de retirada da VM. Atualmente, o uso dessa modalidade se restringe a pacientes que necessitem garantir volume-minuto mínimo no início da ventilação com pressão de suporte (PSV) (por exemplo: neuropatas ou pacientes no despertar inicial de anestesia geral). Assim que o controle (*drive*) ventilatório se mostrar estável, deve-se modificar para modo PSV. Descrição do modo: os ciclos controlados podem ser ciclados a volume (SIMV-V) ou limitados a pressão (SIMV-P). Os ciclos espontâneos devem ser associados a PSV. Caracteriza-se por permitir dentro da mesma janela de tempo (JT), que é determinada pela frequência respiratória do modo controlado, ciclos controlados, assistidos e espontâneos. Ciclo controlado somente ocorre se não tiver havido disparo assistido na JT imediatamente anterior. Do contrário, o *software* do ventilador

aguarda o próximo disparo do paciente em ciclo assistido. No restante da JT, podem ocorrer ciclos espontâneos, apoiados pela PSV.

Assincronia e novos modos em ventilação mecânica

Assincronia paciente-ventilador

Comentário – Assincronia paciente-ventilador é a incoordenação entre os esforços e as necessidades ventilatórias do paciente em relação ao que é ofertado pelo ventilador.⁽⁶⁰⁾ São eventos frequentes, presentes em 10 a 80% de todos os ciclos e que se associam a prolongamento da VM e da internação na UTI.⁽⁶¹⁾

Recomendação – A presença de assincronias e suas correções devem ser buscadas ativamente durante a avaliação do paciente em VM.

Assincronias de disparo

Disparo ineficaz

Comentário – O esforço inspiratório do paciente não é suficiente para disparar o ventilador.⁽⁶²⁾ Pode ocorrer por ajuste inadequado da sensibilidade ou por fatores do paciente, como fraqueza da musculatura respiratória, depressão do comando neural, presença de hiperinsuflação dinâmica (auto-PEEP) ou tempo inspiratório mecânico prolongado maior que o tempo neural do paciente.^(62,63)

Identificação – Clinicamente, percebe-se o esforço inspiratório do paciente tocando seu tórax ou abdome, observando que o mesmo não se acompanha de um ciclo fornecido pelo ventilador.^(64,65) A figura 1A mostra como identificar essa assincronia com as curvas do ventilador.^(64,65)

Recomendação – Para resolução da assincronia de disparo, a sensibilidade deve ser ajustada para o valor mais sensível possível, evitando-se, porém o autodisparo, ou ainda modificar o tipo de disparo de pressão para fluxo (geralmente mais sensível).

Sugestão – Na vigência de auto-PEEP, uma PEEP extrínseca pode ser titulada de 70 a 85% da auto-PEEP, verificando-se os efeitos sobre a assincronia.⁽⁶²⁾ Durante a PSV, pode-se tentar a redução dos níveis de pressão administrados ou o aumento da porcentagem do critério de ciclagem.⁽⁶³⁾ Na modalidade pressão-controlada (PCV) pode-se tentar reduzir o tempo inspiratório

e na volume-controlada (VCV), aumentar o fluxo inspiratório ou diminuir a pausa.^(62,63)

Duplo disparo

Comentário – Ocorrem dois ciclos consecutivos disparados pelo mesmo esforço do paciente. O tempo inspiratório mecânico do ventilador é menor que o tempo inspiratório neural do paciente.⁽³⁾

Identificação – Clinicamente percebem-se dois ciclos consecutivos sem intervalo entre eles, em um padrão que pode se repetir com frequência. A figura 1B mostra como identificar essa assincronia com as curvas do ventilador.⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾

Sugestão – Em VCV, deve-se aumentar o fluxo inspiratório e/ou o volume corrente, respeitando-se os limites de segurança. Outra opção é a mudança para a modalidade PCV ou PSV, nas quais o fluxo inspiratório ofertado varia conforme os esforços do paciente. Caso o duplo disparo ocorra na PCV, pode-se aumentar o tempo inspiratório e/ou o valor da pressão controlada (PC). Na PSV, pode-se tentar aumentar o nível de pressão ou reduzir a porcentagem do critério de ciclagem.^(62,63)

Autodisparo

Comentário – O ventilador é disparado sem que haja esforço do paciente. Pode ocorrer por ajuste excessivamente sensível do ventilador, por vazamento no sistema, presença de condensado no circuito gerando alterações no fluxo, detecção dos batimentos cardíacos e de grandes variações da pressão torácica pela ejeção do volume sistólico (Figura 1C).^(60,62)

Identificação – Observação de frequência respiratória maior que a ajustada e sem que os ciclos sejam precedidos de indicadores de esforço do paciente.⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾

Recomendação – Descartadas ou corrigidas as presenças de vazamentos ou condensado no circuito, deve-se reduzir progressivamente a sensibilidade o suficiente para que autodisparos desapareçam.^(62,64-66)

Assincronias de fluxo

Fluxo inspiratório insuficiente

Comentário – O fluxo recebido pelo paciente é inferior à sua demanda ventilatória, ocorrendo tipicamente quando o fluxo é ajustado pelo operador e não pode ser aumentado pelos esforços

do paciente como na modalidade VCV. Entretanto, pode ocorrer também nas modalidades PCV e PSV, se os ajustes de pressão forem insuficientes em relação ao equilíbrio entre demanda e capacidade ventilatória do paciente.^(67,68)

Identificação – Clinicamente, o paciente encontra-se desconfortável, com utilização de musculatura acessória. A figura 2 mostra como identificar essa assincronia com as curvas do ventilador.^(67,68)

Recomendação – Corrigir as causas de aumento da demanda ventilatória, tais como febre, dor, ansiedade e acidose. Aumentar o fluxo inspiratório na VCV, observando o conforto e a conformação da curva pressão *versus* tempo; mudança do modo para PCV ou PSV, que têm fluxo livre;⁽⁶⁸⁾ ajuste da velocidade com que a pressão limite é alcançada nas vias aéreas (*rise time* - tempo de subida ou ascensão ou aumentando o valor de pressão controlada).⁽⁶⁹⁾

Fluxo inspiratório excessivo

Comentário – Pode ocorrer em VCV, quando o fluxo é ajustado acima do desejado pelo paciente, ou em PCV ou PSV, pelo ajuste de pressões elevadas ou de um *rise time* mais rápido.

Identificação – Na VCV, a curva pressão *versus* tempo mostra o pico de pressão sendo alcançado precocemente.^(68,69) Na PCV ou PSV, a pressão nas vias aéreas ultrapassa o nível ajustado, fenômeno denominado *overshoot*.⁽⁶⁹⁾

Recomendação – Na VCV, o fluxo deve ser reduzido; na PCV e na PSV, o *rise time* deve ser diminuído até que desapareça o *overshoot*.⁽⁶⁸⁾

Assincronias de ciclagem

Ciclagem prematura

Comentário – O ventilador interrompe o fluxo inspiratório antes do desejado pelo paciente, ou seja, o tempo inspiratório mecânico do ventilador é menor que o tempo neural do paciente.⁽⁷⁰⁾ Nas modalidades VCV e PCV, o tempo inspiratório é ajustado pelo operador. Na PSV, ela ocorre por ajuste de baixo nível de pressão e/ou alta porcentagem de critério de ciclagem.⁽⁷⁰⁾ A figura 3 mostra como identificar essa assincronia com as curvas do ventilador. Em alguns casos, o esforço pode ser suficiente para deflagrar um novo ciclo (dupla-ciclagem).^(64,66,70)

Recomendação – Em VCV, deve-se diminuir o fluxo inspiratório e/ou aumentar o volume corrente,

respeitando-se os limites de segurança. Outra opção é a mudança para a modalidade PCV ou PSV, nas quais o fluxo inspiratório ofertado varia conforme os esforços do paciente. Caso a ciclagem prematura ocorra na PCV, pode-se aumentar o tempo inspiratório e/ou o valor da PC. Na PSV, pode-se tentar aumentar o nível de pressão ou reduzir a % do critério de ciclagem.^(62,63,70)

Ciclagem tardia

Comentário – O tempo inspiratório mecânico do ventilador ultrapassa o desejado pelo paciente, ou seja, é maior que o tempo neural do paciente. Em VCV, ocorre quando se prolonga o tempo inspiratório pelo ajuste de volume corrente alto, fluxo inspiratório baixo, e/ou uso de pausa inspiratória de forma inadequada. Na PCV, ocorre se o tempo inspiratório for ajustado além do desejado pelo paciente. Em PSV, particularmente nas doenças obstrutivas, como a DPOC a alta resistência e a complacência do sistema respiratório levam à desaceleração do fluxo inspiratório de forma lenta, prolongando o tempo inspiratório.⁽⁷⁰⁾ A figura 3 mostra como identificar essa assincronia com as curvas do ventilador.^(64,66)

Recomendação – Nas modalidades em que o operador ajusta o tempo inspiratório, este deve ser reduzido. Em PSV, pode-se elevar a porcentagem de critério de ciclagem (por exemplo, de 25% para 40% ou até mais).⁽⁷⁰⁾

Sugestão – A assincronia paciente-ventilador deve ser tratada com ajuste dos parâmetros ventilatórios ou utilização de outros modos ventilatórios (opinião de especialistas).

Modos avançados de ventilação mecânica

Comentário – A escolha do modo ventilatório deve ser baseada em função da gravidade do paciente.⁽⁷¹⁾ Para pacientes com insuficiência respiratória com assincronia, uma mudança de modo ventilatório pode ser uma alternativa. Nos últimos anos, houve um aumento significativo do número e da complexidade dos modos ventilatórios. Apesar de sua crescente disponibilidade, o impacto clínico da utilização desses novos modos ainda é pouco estudado.⁽⁷¹⁾

Sugestão – Usar os modos avançados em situações clínicas específicas, desde que o usuário esteja familiarizado com seus ajustes e que o

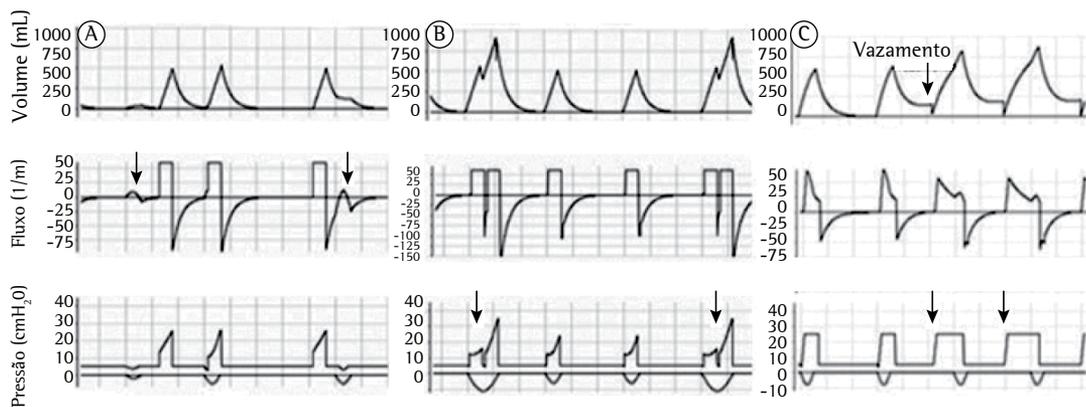


Figura 1 – Assincronias de disparo identificadas nas curvas de volume, fluxo e pressão versus tempo e assinaladas com setas. As deflexões negativas nas curvas pressão versus tempo representam os esforços do paciente (pressão muscular), visíveis somente se monitorizada a pressão esofágica. Painel A) Esforços perdidos. Na primeira seta, observar um estímulo débil, incapaz de disparar o ventilador, resultando em uma pequena onda de fluxo positiva e em mínimo volume corrente. Na segunda seta, observar o esforço que ocorre durante a exalação, sem disparar o ventilador, apenas fazendo com que o fluxo volte à linha de base e até se tornar levemente positivo. Painel B) Duplo disparo. Exemplo em volume controlado. Os esforços do paciente permanecem no momento da ciclagem e, assim, disparam novo ciclo. Os volumes se somam (empilhamento), e a pressão nas vias aéreas se eleva, disparando muitas vezes o alarme de alta pressão. Painel C) Autodisparo: na modalidade pressão de suporte, alguns ciclos são disparados sem esforços do paciente, tendo sido favorecidos pela presença de vazamentos, visíveis na curva volume versus tempo, a qual não retorna à linha de base (medida do volume inspirado maior do que a do expirado). Figuras obtidas pelo Xlung.net, simulador virtual de ventilação mecânica. Disponível em: <http://www.xlung.net>.

quadro clínico venha a se beneficiar dos recursos específicos de cada modo.

Volume controlado com pressão regulada (pressure-regulated volume-control)

Comentário - É um modo ventilatório ciclado a tempo e limitado à pressão. A cada ciclo, o ventilador reajusta o limite de pressão, baseado no volume corrente obtido no ciclo prévio, até alcançar o volume corrente alvo ajustado pelo operador.⁽⁷²⁾

Sugestão - Indicar quando se almeja controle do volume corrente com pressão limitada, visando a ajustes automáticos da pressão inspiratória se a mecânica do sistema respiratório se modificar.

Recomendação - Deve-se ter cuidado ao ajustar o volume corrente, pois esse ajuste pode levar a aumentos indesejados da pressão inspiratória.

Ventilação com liberação de pressão nas vias aéreas e ventilação com pressão positiva bifásica

Comentário - O modo ventilação com liberação de pressão nas vias aéreas (APRV, do inglês *airway pressure-release ventilation*) é limitado a pressão e ciclado a tempo, sendo considerado um modo

espontâneo. O operador ajusta a pressão superior (PEEP_{high}) e a inferior (PEEP_{low}) e a relação PEEP_{high}: PEEP_{low}, bem como a frequência de alternância entre os dois níveis de PEEP, sendo obrigatoriamente o tempo em PEEP_{high} superior a tempo de PEEP_{low}. O modo BIPAP também usa dois níveis de PEEP, porém com tempo de PEEP_{low} mais longo que o PEEP_{high}. O paciente consegue respirar espontaneamente em qualquer dos níveis de pressão.^(73,74) Pode-se adicionar pressão de suporte, cujo valor será somado ao valor de PEEP_{low}, sendo a pressão final nas vias aéreas (Paw) a soma de PSV + PEEP_{low}. Se o valor de PEEP_{high} for inferior ao valor de PSV+PEEP_{low}, durante a PEEP_{high} o ventilador apenas complementa o valor de PSV para atingir o mesmo valor de Paw medido durante PEEP_{low} com PSV.

Sugestão - Utilizar o APRV quando houver necessidade de manutenção da ventilação espontânea, do recrutamento alveolar com potencial melhora das trocas gasosas e de redução do espaço morto e da assincronia. Pode ser usado em pacientes com SDRA como estratégia protetora, desde que gere baixos volumes correntes.

Recomendação - Cuidado com a regulação da alternância entre os níveis de pressão, pois o volume-minuto nesse modo é a soma dos VC obtidos, quando alternam-se as pressões mais o VC do paciente (com ou sem pressão de suporte).

Ventilação assistida proporcional

Comentário - O modo ventilação assistida proporcional (PAV, sigla do inglês *proportional assist ventilation*) é um modo espontâneo que utiliza a equação do movimento para oferecer pressão inspiratória (Pvent) proporcional ao esforço do paciente (Pmus). Caso a Pmus se reduza, a Pvent também se reduz e vice-versa.^(71,75-79) Alguns estudos mostraram melhor sincronia

paciente-ventilador com o PAV e sua versão mais recente, PAV *plus*, em comparação com a PSV. O PAV *plus* estima o trabalho ventilatório (WOB) do paciente e do ventilador mecânico, usando a equação do movimento, e calcula a complacência e a resistência por meio da aplicação de micropausas inspiratórias de 300ms a cada quatro a dez ciclos ventilatórios.

Indicações - Para pacientes com *drive* respiratório, apresentando assincronia significativa em modo espontâneo, em especial PSV. Quando se almeja conhecer o WOB do paciente e as medidas

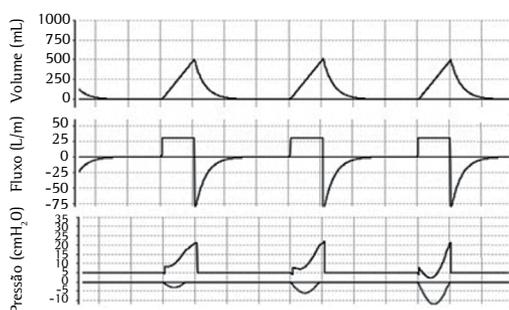


Figura 2 - Assincronia de fluxo. Na modalidade volume-controlada, o fluxo foi ajustado aquém da demanda do paciente, que mantém esforço muscular durante toda a inspiração, a qual passa a apresentar uma concavidade voltada para cima. Essa assincronia está representada com intensidade progressiva do primeiro para o terceiro ciclo na figura. As deflexões negativas nas curvas pressão versus tempo representam os esforços do paciente (pressão muscular), sendo visualizadas somente quando se monitoriza a pressão esofágica. Figuras obtidas pelo Xlung.net, simulador virtual de ventilação mecânica. Disponível em: <http://www.xlung.net>.



Figura 3 - Assincronias de ciclagem durante a pressão de suporte. No primeiro ciclo, o ponto de corte de 25% do pico fluxo foi atingido rapidamente (porcentagem de critério de ciclagem), fazendo com que o tempo inspiratório do ventilador tenha sido menor que o desejado pelo paciente. Isso pode ser observado pela porção expiratória da curva de fluxo, que tende a voltar para a linha de base em função do esforço ainda presente do paciente. O último ciclo representa o contrário, ou seja, ciclagem tardia. A redução do fluxo se faz de forma muito lenta, fenômeno típico de obstrução ao fluxo aéreo, fazendo com que o limiar de ciclagem demore a ser atingido. Algumas vezes o ciclo é interrompido pela contração da musculatura expiratória, que gera uma elevação acima da pressão de suporte ajustada ao final da inspiração (não representada nesta figura). Figuras obtidas pelo Xlung.net, simulador virtual de ventilação mecânica. Disponível em: <http://www.xlung.net>.

de mecânica durante ventilação assistida, como, por exemplo, estimativa de PEEP intrínseca em tempo real.⁽⁷⁵⁻⁷⁹⁾

Recomendação - O cuidador deve ajustar no ventilador antes do início do modo PAV *plus* o tipo de prótese traqueal, o diâmetro da mesma, o tipo de umidificador, o VC máximo e a P_{máxima} em vias aéreas permitida (limites).

Recomendação - Usar valor de porcentagem de apoio inicial de 50%, visando manter o WOB do paciente entre 0,3 e 0,7 J/L com adequado VC e f. A P_{vent} é maior quanto maior for a P_{mus} do paciente. Evitar ultrapassar 90% de porcentagem de apoio. Nessa necessidade, melhor optar por modos de ventilação convencionais assistido-controlados. Diminuir porcentagem de apoio progressivamente em função da melhora clínica do paciente até 30%. Se mantidos os parâmetros adequados (acima), extubar paciente.

Sugestão - O modo PAV é uma alternativa ao PSV para pacientes com assincronia significativa, com potencial de melhorar a interação paciente-ventilador.

Recomendação - Deve-se evitar em pacientes sem *drive* respiratório, bem como VM com vazamentos que prejudiquem as medidas de resistência e complacência.

Compensação automática do tubo

Comentário - A compensação automática do tubo (ATC, sigla do inglês *automatic tube compensation*) é um modo espontâneo que tem como objetivo diminuir o trabalho resistivo imposto ao paciente pela presença da via aérea artificial - tubo orotraqueal ou tubo de traqueostomia. Alguns estudos mostraram menor trabalho respiratório e maior conforto com o ATC quando comparado com o modo PSV.⁽⁸⁰⁻⁸²⁾

Sugestão - Utilizar, associado ou não à PSV, visando à compensação do aumento do trabalho resistivo associado à presença da prótese traqueal de forma automática (em PSV, essa compensação deve ser calculada pelo cuidador em virtude do diâmetro da prótese, oferecendo-se valores maiores de PSV para tubos com diâmetros menores. Por exemplo: PSV=5cmH₂O para tubo de diâmetro 9 e PSV=9cmH₂O para tubos de diâmetro 6).

Recomendação - Contraindicar para pacientes sem *drive* respiratório e cuidado com excesso de secreções que interfiram no fluxo inspiratório; é importante garantir que alarmes de pressão de vias aéreas estejam bem ajustados.

Ventilação assistida ajustada neuralmente

Comentário - A NAVA (sigla do inglês *neurally adjusted ventilatory assist*) é um modo ventilatório que captura a atividade elétrica do diafragma e a utiliza como critério para disparar e ciclar o ventilador, oferecendo suporte inspiratório proporcional à atividade elétrica do diafragma. Para funcionar, o modo NAVA precisa que seja locado um cateter esofagogástrico com sensores posicionados no um terço distal do esôfago, capazes de captar a atividade elétrica do diafragma.^(5,6) Em estudos clínicos, o NAVA associou-se à melhora da sincronia com o ventilador em comparação com PSV.

Indicações - Para pacientes com *drive* respiratório, apresentando assincronia significativa em modo espontâneo, em especial esforços perdidos em PSV, como nos pacientes com auto-PEEP (PEEP intrínseca).^(77-79,83)

Recomendação – Maior cuidado em pacientes com doenças oronasais ou esofágicas que possam impedir a passagem ou o posicionamento adequado do cateter de NAVA; Deve-se posicionar e fixar bem o cateter de NAVA, com sua posição sendo verificada periodicamente. Após a fixação da sonda, iniciar a medida de atividade elétrica do diafragma (Edi) e ajustar o ganho de NAVA (NAVA *gain*) de acordo com o VC, a frequência respiratória e a pressão nas vias aéreas (Edi *versus* NAVA *gain*). O disparo do ventilador ocorre por variação de 0,5µV da Edi. A partir daí, o ventilador envia fluxo livre em função da leitura da Edi. A pressão máxima alcançada nas vias aéreas é o resultado da soma da multiplicação do Edi máximo - Edi mínimo pelo NAVA *gain* ao valor da PEEP extrínseca. A ciclagem ocorre com queda da Edi para 70% do pico máximo de Edi detectado.^(77-79,83)

Recomendação – O NAVA *gain* é ajustado de acordo com o quadro clínico apresentado, avaliando-se caso a caso.

Sugestão – O NAVA é uma alternativa ao PSV para pacientes com assincronia significativa, com potencial de melhorar a interação paciente-ventilador, em especial para pacientes com esforços perdidos.

Ventilação de suporte adaptativa

Comentário – A ventilação de suporte adaptativa (ASV, sigla do inglês *adaptive-support ventilation*) utiliza um algoritmo para escolher a combinação entre volume corrente e frequência respiratória, visando atingir ao volume-minuto regulado pelo cuidador, por meio de ciclos espontâneos e controlados, com a mínima pressão de vias aéreas possível. A versão denominada Intellivent-ASV, usa um sensor de CO₂ no final de expiração (ETCO₂) e um sensor de SpO₂ para ajustar automaticamente PEEP e FIO₂, utilizando uma tabela.⁽⁸³⁾

Indicações – Pacientes com insuficiência respiratória grave, para os quais buscam-se redução do trabalho respiratório e estímulo para respirações espontâneas.

Sugestão – Usar para garantir um volume-minuto com adequada proteção pulmonar em pacientes com controle ventilatório (*drive*) instável, com assincronia ou desconforto. Monitorizar ocorrência de vazamentos ou secreção excessiva que podem comprometer o seu funcionamento adequado.

Ventiladores para aplicação de ventilação invasiva

Escolha do ventilador mecânico

As seguintes perguntas devem ser respondidas na escolha dos ventiladores mecânicos: em que população de pacientes será utilizado o ventilador (população adulta, pediátrica, neonatal), com que frequência se internam pacientes com elevada dificuldade ventilatória (como pacientes com SDRA, doenças obstrutivas graves, fístulas pulmonares etc.), quais informações o ventilador pode fornecer que auxiliam nas decisões do suporte ventilatório naquela UTI, como se vai realizar a retirada da VM dos pacientes, qual modo ventilatório, quais medidas clínicas e de mecânica irão auxiliar na decisão e com que frequência e em que situações se vai utilizar a VNI.

Sugestão – Avaliar características particulares dos diferentes ventiladores, de acordo com os recursos e as necessidades de sua unidade:

Ventiladores com recursos básicos. Apresentam um ou mais modos básicos sem curvas. Em sua maioria são ventiladores utilizados para transporte de pacientes em VM.

Ventiladores com recursos básicos com curvas. Apresentam os modos básicos de ventilação (VCV, PCV, SIMV e PSV) e curvas básicas de ventilação (volume, fluxo e pressão).

Ventiladores com curvas e recursos avançados de ventilação. Apresentam além dos modos básicos e das curvas básicas, modos avançados como modos com duplo controle (PRVC, por exemplo), modos diferenciados para ventilação espontânea (como PAV-plus, NAVA) e formas avançadas de monitorização (como medida de trabalho, P 0,1, Plmax, capnometria volumétrica e calorimetria indireta).

Recomendação – No ambiente hospitalar, todos os ventiladores utilizados devem ter ao menos: (1) o controle de volume corrente expirado (Vce), (2) monitorização básica (no mínimo de pressão inspiratória), e (3) e, acoplado ao ventilador, um misturador de gases (*blender*), evitando necessidade de O₂ suplementar na via artificial.

Recomendação – Ventiladores usados especificamente em UTI devem ter como pré-requisitos mínimos, além dos anteriores: (1) monitorização de curvas (pelo menos pressão-tempo) e (2) alarmes (pelo menos de pressão de vias aéreas máxima e mínima, para detecção de apneia e desconexão).

Comentário - No material eletrônico suplementar, apresenta-se a lista de ventiladores mecânicos pulmonares para adultos em VM invasiva, disponíveis e comercializados no Brasil (em agosto/2013) acompanhados de algumas de suas características (Quadros 2, 3, 4 e 5 do material suplementar). Não foram incluídos nessa lista ventiladores de uso exclusivo: (1) para VNI; (2) neonatal e pediátrico; (3) domiciliar/apneia do sono; e (4) para anestesia.

Monitorização do paciente com suporte ventilatório

Monitorização das trocas gasosas

Como fazer a monitorização da mecânica ventilatória à beira do leito

Recomendação - Deve-se fazer a monitorização da mecânica ventilatória de rotina em todo paciente submetido a suporte ventilatório mecânico invasivo, sendo compreendidos os seguintes parâmetros: VCe (volume corrente expirado), pressão de pico (pressão inspiratória máxima), pressão de platô ou de pausa inspiratória (em ventilação controlada), PEEP extrínseca, auto-PEEP ou PEEP intrínseca.⁽⁸⁴⁻⁸⁸⁾

Sugestão - Fazer os cálculos de resistência de vias aéreas (Rva), complacência estática (Cst), e monitorar as curvas de fluxo, pressão e volume *versus* tempo em casos selecionados.⁽⁸⁴⁻⁸⁸⁾

Comentário - A mensuração da pressão alveolar na prática clínica pode ser obtida por meio de uma pausa inspiratória de pelo menos 2 segundos de duração. A pressão ao final da pausa é denominada de pressão de platô ou pressão de pausa. O fluxo inspiratório para a medição deve ser do tipo “quadrado” para cálculo da Rva, e deve ser convertido para litros/segundo.

Recomendação - São requisitos para mensuração acurada da pressão de pausa: ausência de esforço muscular respiratório, tempo de pausa de 2 a 3 segundos e ausência de vazamentos.⁽⁸⁴⁻⁸⁷⁾

Recomendação - Evitar valores >28 a $30\text{cmH}_2\text{O}$ da pressão alveolar, que indicam baixa complacência estática do sistema respiratório. Deve-se verificar a possível causa (alteração do parênquima pulmonar e/ou da caixa torácica). No primeiro caso, deve-se diminuir VC e/ou pressão de distensão. No segundo caso, podem existir outras causas a serem analisadas: diminuição da complacência da parede torácica e/ou hipertensão

intra-abdominal. Nesse último caso, deve-se monitorar a pressão intra-abdominal e indicar conduta de descompressão, quando necessário.⁽⁸⁴⁻⁸⁸⁾ A figura 4 ilustra a forma de cálculo da Rva e da Cst.

Comentário - A auto-PEEP ou PEEPi ocorre quando a pressão alveolar ao final da fase expiratória é superior à pressão das vias aéreas devido a um esvaziamento incompleto do sistema respiratório.

Recomendação - Identificar a auto-PEEP pela inspeção da curva de fluxo *versus* tempo, na qual o fluxo expiratório não volta a zero ao final da expiração.⁽⁸⁴⁻⁸⁷⁾

Recomendação - A medida da auto-PEEP ou PEEP intrínseca deve ser feita durante a ventilação controlada, realizando-se uma pausa ao final da expiração (chamada pausa expiratória), respeitados os mesmos cuidados da medida da pressão de pausa inspiratória.⁽⁸⁴⁻⁸⁷⁾

Recomendação - nos casos de SDRA, deve-se monitorizar a pressão de distensão ou também conhecida como *driving pressure*, obtida pela subtração Pplatô - PEEP. A pressão de distensão deve ficar obrigatoriamente $\leq 15\text{cmH}_2\text{O}$ nos casos de SDRA moderada e grave, quando se necessitar de PEEP mais elevada, que acabe por elevar a Pplatô entre 30 e $40\text{cmH}_2\text{O}$ (vide tema de VM na SDRA, nestas recomendações).⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾

Monitorização da troca gasosa na ventilação mecânica

Gasometria arterial

Recomendação - Coletar gasometria arterial preferencialmente na artéria radial ou femoral em todos os casos de IRpA o mais rápido possível para estabelecimento do raciocínio clínico e da conduta terapêutica. Esse exame permite a avaliação diagnóstica do estado metabólico acidobásico e da troca gasosa pulmonar com medidas diretas do pH, PaCO_2 , PaO_2 e cálculo da SaO_2 , HCO_3^- e excesso de bases (EB). Se suspeita de intoxicação causando metemoglobinemia e carboxihemoglobinemia, determinar a SaO_2 diretamente por co-oximetria.^(92,93)

Recomendação - Realizar a coleta de gasometria em todos os pacientes sob suporte ventilatório cerca de 20 minutos após o ajuste inicial dos parâmetros do ventilador e diariamente, enquanto durar a fase aguda do quadro. Deve-se

coletar nova amostra em caso de mudança no quadro clínico do paciente.^(92,93)

Recomendação – Evitar coleta de gasometria em situação de risco de isquemia tissular no território irrigado pela artéria a ser puncionada e se houver infecção no sítio de punção. Nas coagulopatias e plaquetopenias, deve ser coletada se absolutamente necessária.^(92,93)

Cuidados na realização da gasometria

Sugestão – Utilizar *kits* padronizados ou seringas de 5mL com heparina lítica ou sódica em quantidades mínimas e agulha fina (23 a 25G) de preferência com mecanismo de proteção.^(92,93)

Recomendação – O procedimento deve ser feito com técnica asséptica, por ser invasivo. Sempre que possível, o procedimento deve ser explicado ao paciente e realizado somente com seu consentimento.^(92,93)

Recomendação – Deve-se comprimir o local da punção por 5 minutos, e por mais tempo em caso de coagulopatias ou uso de anticoagulantes.^(92,93)

Recomendação – A amostra deve ser levada e analisada o mais rapidamente possível. Em caso de necessidade de transporte para análise fora da unidade, deve-se levá-la em recipiente refrigerado.^(92,93)

Cuidados na interpretação da gasometria

Recomendação – Registrar os seguintes parâmetros no momento da coleta: FIO_2 , volume corrente, frequência respiratória, PEEP, SpO_2 e o $PETCO_2$, se em uso de capnógrafo.

Recomendação – Realizar para todos os pacientes o cálculo da relação PaO_2/FIO_2 para avaliação da eficiência da oxigenação e análise da evolução clínica do paciente.^(92,93)

Sugestão – Registrar se há o uso de posição prona, qual o modo ventilatório em uso durante a coleta, se ocorreram manobras de recrutamento alveolar ou titulação da PEEP pré-coleta.

Comentário – A gasometria arterial retrata apenas um determinado momento do paciente. Para monitorização contínua a oximetria de pulso e a capnografia são os melhores métodos.

Oximetria de pulso

Recomendação – Realizar a monitorização contínua por oximetria de pulso em todo o paciente sob suplementação de O_2 , VNI ou suporte ventilatório invasivo e nos casos de IRpA

Capnografia

Recomendação – Usar em pacientes sob suporte ventilatório com doenças neurológicas, para confirmação de adequado posicionamento da prótese ventilatória, e em todas as situações de retenção de CO_2 acima de 50mmHg.

Sugestão – Pode-se usar como monitorização em quadros de distúrbios de ventilação/perfusão para detecção de alterações agudas e monitorização de terapias específicas (terapia trombolítica no tromboembolismo pulmonar - TEP, por exemplo).

Monitorização regional

Monitorização por tomografia de impedância elétrica

Comentário – Tomografia de impedância elétrica (TIE) é uma técnica não invasiva que se utiliza da mensuração da passagem da corrente elétrica entre eletrodos colocados ao redor do tórax, permitindo identificar os territórios mais ou menos resistentes à passagem da corrente. É utilizada para monitorização da ventilação e, mais recentemente, da perfusão pulmonar à beira do leito de forma contínua.⁽⁹⁴⁻⁹⁸⁾

Sugestão – Usar a TIE para detecção de alterações da ventilação pulmonar como pneumotórax, posição de tubo endotraqueal, alterações da ventilação conforme o decúbito, avaliação de recrutamento e colapso pulmonares, e distribuição regional da ventilação. Futuramente esse método pode vir a ser utilizado para monitorização da perfusão pulmonar.⁽⁹⁴⁻⁹⁸⁾

Tomografia computadorizada

Recomendação – Usar como método diagnóstico nos casos de insuficiência respiratória de origem não clara; usar a angiotomografia na suspeita de embolia pulmonar.

Sugestão – Nos centros disponíveis, pode ser utilizada para monitorização do recrutamento alveolar e titulação decremental da PEEP nos casos de SDRA moderada e grave, com os cuidados pertinentes no transporte e considerando-se a taxa de radiação total ao paciente.^(99,100)

Ecografia torácica (ultrassom de tórax)

Recomendação – Nos centros com a tecnologia disponível, deve-se treinar a equipe para usar o ultrassom do tórax na identificação precoce de

pneumotórax, derrame pleural e como auxiliar no procedimento terapêutico.

Sugestão – Pode ser utilizada para estimar reaeração alveolar em pacientes tratados para pneumonia associada a VM, avaliação de edema pulmonar, para detectar atelectasia pós-extubação e para estimar o recrutamento pulmonar induzido por PEEP.⁽¹⁰¹⁻¹⁰³⁾

Sedação e analgesia durante ventilação mecânica

Quando indicar e como administrar sedativos e analgésicos?

Sugestão – Realizar a utilização de sedação e analgesia durante VM para auxiliar no controle da ansiedade, agitação e dor. A sedação adequada auxilia a promoção da tolerância do paciente ao ventilador, aos procedimentos terapêuticos e diagnósticos.^(104,105)

Recomendação – O nível de sedação deve ser leve a moderado, para permitir mobilização precoce.⁽¹⁰⁶⁾

Recomendação – Titular propofol e midazolam para níveis de sedação leve, moderada e profunda. A dexmedetomidina não deve ser utilizada para

sedação profunda. Os opioides recomendados são fentanil, morfina e remifentanil.⁽¹⁰⁷⁾

Sugestão – Evitar que cetamina seja utilizada como agente sedativo principal em pacientes em VM. A cetamina pode ser útil em situações em que há necessidade de seu efeito poupador de opioides.^(107,108)

Sugestão – Dominar o conhecimento das principais drogas utilizadas para analgesia e sedação no paciente sob suporte ventilatório:

Propofol – Ação principal por agonista ácido gama-aminobutírico (GABA). Possui efeito sedativo, hipnótico, ansiolítico, anticonvulsivante e promove amnésia. Não possui efeito analgésico. Apresenta depressão respiratória dose-dependente e hipotensão secundária à vasodilatação sistêmica – principalmente após bólus. Infusão prolongada pode tornar o despertar imprevisível e ocasionar a síndrome de infusão do propofol – incidência ≤1%. A síndrome possui alta mortalidade e é caracterizada por piora da acidose metabólica, hipertrigliceridemia, hipotensão com necessidade maior de vasopressor e arritmias. A dose inicial recomendada é de 5mcg/kg/minuto, por 5 minutos, seguida da infusão contínua de 5 a 50mcg/kg/minutos.⁽¹⁰⁷⁾

Midazolam – É um agonista GABA. Promove ansiólise, amnésia e hipnose. Possui efeitos anticonvulsivantes. Não possui efeito analgésico. A utilização de benzodiazepínico para hipnose parece estar relacionada a maior incidência de *delirium*. Em relação ao propofol, o midazolam pode ocasionar tempo de VM prolongada. Síndrome de abstinência pode ocorrer após infusão prolongada, isto é, de duração maior que 7 dias. A dose inicial recomendada é de 0,01 a 0,05mg/kg e a dose de manutenção, em infusão contínua, é de 0,02 a 0,1mg/kg/h.⁽¹⁰⁹⁾

Dexmedetomidina – É um agonista alfa-adrenérgico do tipo 2 de ação central. Possui efeito sedativo e auxilia na redução da necessidade de analgésicos/opioides. Não possui efeitos anticonvulsivantes. Não apresenta depressão respiratória significativa. Não é um fármaco apropriado para sedação profunda. Em relação à prevalência de *delirium*, há uma redução com o uso de dexmedetomidina quando comparada ao benzodiazepínico. No paciente de terapia intensiva, opta-se por não utilizar a dose de ataque preconizada e iniciar com o fármaco em infusão contínua. Após início da infusão, o início de ação é em 15 minutos e o efeito

Mensuração da Resistência das Vias Aéreas (Rva) e da Complacência Estática do Sistema Respiratório (Cst) sob VGV, modo controlado, fluxo quadrado.

| | |
|---|---|
| $Rva = (P_{pico} - P_{platô}) / \text{Fluxo}$ Rva - 40-30/1 Rva = 10 cmH ₂ O/L/s | $Cst = VC / (P_{platô} - PEEP)$ Cst = 500/30-5 Cst = 20 ml/cmH ₂ O |
|---|---|

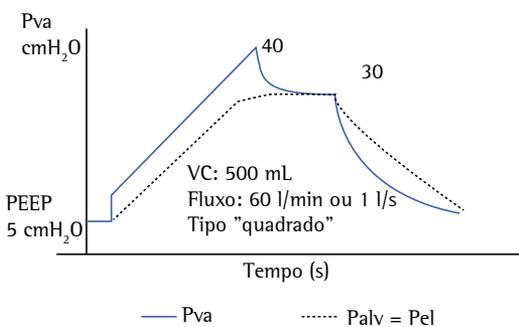


Figura 4 – Manobra de pausa inspiratória e obtenção da resistência das vias aéreas e pressão de pausa (ou platô). VCV - volume controlado. Pva - pressão nas vias aéreas; PEEP - pressão expiratória final positiva; VC - volume corrente; Pel - pressão elástica; Palv - pressão alveolar.

máximo em 1 hora. A dose preconizada é de até 1,4mcg/kg/hora.⁽¹⁰⁷⁾

Fentanil – Apresenta rápido início de ação e alta potência. Não libera histamina. Tende ao acúmulo com a duração da infusão contínua e na presença de disfunção hepática e, em alguns pacientes, pode ocorrer rigidez torácica. A dose inicial recomendada é de 50 a 100mcg. Em infusão contínua, a taxa de infusão recomendada é de 0,7 a 10mcg/kg/h.^(108,110)

Morfina – Opióide mais utilizado para períodos de exacerbação da dor. Para titulação a beira leito, utilizam-se de 1 a 2mg a cada 10 minutos até analgesia adequada ou aparecimento de efeitos colaterais. Em infusão contínua, a dose recomendada é de 2 a 30mg/h. Tende ao acúmulo na disfunção hepática e renal. Libera histamina.⁽¹¹⁰⁾

Remifentanil – Opióide com potência analgésica semelhante ao fentanil. Metabolizado por esterasas plasmáticas e com perfil farmacológico que não favorece o acúmulo, mesmo após infusão prolongada. Não apresenta efeito analgésico residual. Dose de ataque recomendada: 1,5mcg/kg em aproximadamente 3 a 5 minutos. Dose de manutenção recomendada: 0,5 a 0,15mcg/kg/hora.⁽¹¹⁰⁾

Quando utilizar bloqueio neuromuscular?

Recomendação – Utilizar cisatracúrio nas primeiras 48 horas nos quadros de SDR com relação $PaO_2/FiO_2 < 120$ para manter VM controlada. A utilização de bloqueio neuromuscular está condicionada a uma sedação profunda e à monitorização adequada do nível de consciência. A dose sugerida é de 37,5mg/hora.⁽¹¹¹⁾

Como monitorar o paciente sedado em ventilação mecânica?

Recomendação – Monitorar o nível de sedação por meio das escalas Sedation and Agitation Scale (SAS) ou *Richmond Agitation and Sedation Scale* (RASS) – ferramentas para uso clínico validadas para a UTI e que devem ser aplicadas de maneira sistemática e por equipe treinada.^(112,113)

Sugestão – Usar monitores da atividade cerebral como eletroencefalografia contínua (EEG) contínuo ou Bispectral index system (BIS) quando houver bloqueio neuromuscular ou quando a utilização de escalas não for possível, a fim de avaliar o grau de sedação.

Como proceder a retirada da sedação

Recomendação – Realizar a interrupção diária da sedação em pacientes em VM, quando a gravidade do quadro clínico permitir. O paciente que já se encontra acordado ou facilmente desperto e cooperativo com a estratégia de sedação atual não tem necessidade de ter sua sedação suspensa ou interrompida.^(110,114)

Recomendação – Avaliação frequente e rotineira de dor e *delirium* pois são etiologias comuns de despertar agitado, com tratamento específico. A manutenção do quadro pode contribuir para aumento do tempo de VM e dificuldade da retirada da VM.⁽¹¹⁰⁾

Ventilação mecânica na asma

Comentário – A crise asmática grave põe em risco a vida do paciente. Na última década, houve redução da morbimortalidade relacionadas a essa condição em consequência da utilização de estratégias ventilatórias que visam à redução da hiperinsuflação alveolar.⁽¹¹⁵⁾

Indicações de ventilação mecânica

Recomendação – Indicações recomendadas de VM invasiva na asma: parada cardíaca; parada respiratória; rebaixamento de consciência, escala de coma de Glasgow <12; hipoxemia ($PaO_2 < 60$ mmHg; $SpO_2 < 90\%$) não corrigida com máscara (FiO_2 40-50%); arritmia grave; fadiga progressiva (hipercapnia progressiva).

Sugestão – Indicações sugeridas de VM invasiva na asma: isquemia miocárdica; acidose láctica após tratamento com broncodilatadores.^(116,117)

Intubação dos pacientes com crise de asma

Recomendação – Aplicar sequência rápida de intubação.

Sugestão – Posicionar o paciente com elevação da cabeça de 20 a 30° (diminui risco de regurgitação passiva e aspiração).

Recomendação – Realizar pré-oxigenação com máscara O_2 ou BIPAP; ambu de forma gentil (oito ciclos respiratórios).

Sugestão – Realizar premedicação com lidocaína endovenosa (EV) 1,5mg/kg; 3 minutos pré-intubação (diminui reflexo simpático, náusea e vômito) e fentanil 3mcg/kg (diminui reflexo simpático; pode causar depressão respiratória).

Sugestão – Não usar manobra de Sellick.

Recomendação – Na indução para intubação optar por: cetamina 1 a 2mg/kg EV; propofol 2 a 2,5mg/kg EV ou etomidato 0,2 a 0,3mg/kg EV.

Recomendação – Para realizar o relaxamento muscular usar: rocurônio 0,9mg/kg, ou succinilcolina 1 a 1,5mg/kg EV (fasciculação pode aumentar risco de regurgitação e aspiração).^(118,119)

Sugestão – Opcionalmente para o relaxamento muscular usar vecurônio 0,3mg/kg (desvantagem: início de efeito 60-90 segundos).

Sugestão – Usar tubo de maior calibre possível. Se viável, >8mm de diâmetro interno.

Programação do ventilador

Sugestão – Modalidade: PCV ou VCV; volume corrente: 6mL/kg peso predito (inicialmente); pressão inspiratória máxima: <50cmH₂O; pressão de platô: <35cmH₂O; auto-PEEP: <15cmH₂O; frequência respiratória: 8 a 12/minuto; fluxo: necessário para manter tempo expiratório suficiente para terminar expiração; 60 a 100L/minuto (VCV); livre (PCV); FiO₂: necessário para manter SpO₂ >92%; PaO₂ >60mmHg; PEEP: baixa (3 a 5cmH₂O); em casos selecionados e com monitorização adequada a PEEP pode ser usada em valores superiores pelo efeito mecânico em abrir as pequenas vias aéreas.^(116,117)

Monitorização do paciente e redução de hiperinsuflação

Recomendação – Os pacientes asmáticos em VM devem ser monitorizados periodicamente com o objetivo de identificar hiperinsuflação alveolar (pressão de platô e a PEEP intrínseca) e cálculo da resistência de vias aéreas. A pressão de pico não é uma medida representativa de hiperinsuflação alveolar.^(120,121)

Recomendação – Utilizar VC de 5 a 6mL/kg – peso predito. Em casos de hiperinsuflação refratárias às medidas convencionais, considerar volumes inferiores a 5mL/kg e f mais baixas (10 a 12rpm) visando evitar hiperinsuflação alveolar. Essa estratégia pode levar à hipercapnia, que deve ser monitorizada para se manter PaCO₂ <80mmHg e pH >7,20 (hipercapnia permissiva).

Sugestão – Utilizar PEEP, como estratégia de redução da hiperinsuflação alveolar. Nesse caso, ventilar o paciente em PCV com pressão de distensão ≤15cmH₂O. Ao se aumentar a PEEP,

se ocorrer aumento do volume expiratório, isto sugere redução da hiperinsuflação alveolar ou desinsuflação.

Recomendação – Monitorizar a mecânica ventilatória em caso de instabilidade hemodinâmica, visando identificar se há auto-PEEP, a fim de reajustar parâmetros para melhora da hemodinâmica.⁽¹²²⁾

Recomendação – Solicitar radiografia de tórax em caso de instabilidade hemodinâmica, pelo risco de pneumotórax.^(120,121)

Recomendação – A retirada da ventilação deve ser iniciada tão logo haja controle do broncoespasmo e da hiperinsuflação alveolar.^(1,8)

Sugestão – O paciente asmático pode ser extubado sob sedação leve.

Sugestão – Em casos de dificuldade de progredir o desmame ventilatório, avaliar possibilidade de fraqueza da musculatura ventilatória por polineuropatia associada ao uso de corticoide e curare.

Analgesia e sedação⁽¹²³⁻¹²⁶⁾

Sugestão – Sugere-se não usar morfina devido à possibilidade de aumentar a liberação de histamina. Não se deve usar meperidina devido à possibilidade de aumentar a liberação de histamina. Pode-se usar Fentanil 1 a 3mcg/kg/hora; Alfentanil 0,5 a 1mcg/kg/minuto; Sufentanil 0,5mcg/kg/hora; Ketamina 0,25 a 0,5mg/kg/hora (broncodilatador); Propofol 0,3 a 4mg/kg/hora (broncodilatador); Midazolam 0,04 a 0,06mg/kg/hora (3 a 5mg/hora).

Relaxamento muscular⁽¹²⁶⁻¹²⁸⁾

Recomendação – O relaxamento muscular pode ser utilizado para intubação, na fase inicial da VM, se necessário. Seu uso prolongado deve ser evitado por causa de miopatia e neuropatia (risco aumentado por uso concomitante de corticoides).

Recomendação – Sobre o uso de relaxantes musculares durante a VM: recomenda-se o uso de Rocurônio: 1mg/kg – início 45 segundos – duração 45 minutos. Como antídoto, pode-se usar o Sugammadex® se necessário.

Sugestão – Em relação aos relaxantes musculares durante a VM são opções sugeridas: Vecurônio: 0,15mg/kg – início 75-90 segundos – duração 30 minutos; Succinilcolina: 1 a 1,2mg/kg (até 1,5), para intubação na indução. Essa

última é contraindicada se história de hipertermia maligna, doença neuromuscular, distrofia muscular, hiperpotassemia, rabdomiólise, queimaduras até 72 horas, acidente vascular cerebral (AVC) até 72 horas;

Sugestão – Não usar pancurônio – embora apresente risco baixo de liberação de histamina, esse risco é superior ao do vecurônio e rocurônio.

Recomendação – Não usar atracúrio e cisatracúrio, por risco alto de liberação de histamina.

Tratamento adicional – uso de anestésicos, heliox e oxigenação extracorpórea por membrana

Sugestão – Utilizar anestésicos halogenados (por exemplo: isoflurano) administrados pelo ventilador de anestesia para possível controle do broncoespasmo refratário às medidas terapêuticas habituais, evitando-se essa terapia por mais de 12 horas. Cuidado especial com a monitorização de lesão hepática durante o uso.⁽¹²²⁾

Sugestão – Heliox pode diminuir a resistência das vias aéreas e melhorar a chegada do broncodilatador aos pulmões, podendo ser tentado em casos refratários e nos serviços que disponham do equipamento apropriado para uso desse gás.⁽¹²⁹⁾

Sugestão – Oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO). Considerar em casos graves aqueles que não respondem os tratamentos anteriores.⁽¹³⁰⁾

Ventilação mecânica doença pulmonar obstrutiva crônica

Indicações de ventilação mecânica invasiva

Recomendação – Considerar VM invasiva quando houver contraindicação para VNI ou quando houver falha no uso da VNI (25% dos casos). Otimizar o tratamento medicamentoso.

Sugestão – Na IOT, utilizar cânulas com maior diâmetro possível, idealmente >8mm, para reduzir a resistência das vias aéreas e facilitar a remoção das secreções.⁽¹³¹⁻¹³³⁾

Objetivos da ventilação mecânica

Recomendação – Promover repouso da musculatura respiratória, promover a melhora dos distúrbios agudos da troca gasosa, redução

da hiperinsuflação pulmonar e otimização da sincronia paciente-ventilador.^(131,134,135)

Modo ventilatório inicial

Sugestão – Utilizar qualquer um dos modos ventilatórios (volume controlado ou pressão controlada) na abordagem inicial da exacerbação da DPOC, desde que haja monitorização adequada e familiaridade da equipe com o mesmo.⁽¹³¹⁻¹³⁶⁾

Fração inspirada de oxigênio

Sugestão – Ajustar a FiO_2 com base na gasometria arterial e na oximetria de pulso de modo a utilizar-se a menor FIO_2 que mantenha a So_2 entre 92 e 95% e PaO_2 entre 65 e 80mmHg.⁽¹³¹⁾

Volume corrente

Recomendação – Utilizar volumes correntes baixos, de 6mL/kg do peso predito.^(131,132-136) Nos modos PCV e PSV, monitorizar excessos de volume corrente que podem ocorrer com valores baixos de pressão.

Frequência respiratória e volume-minuto

Recomendação – Programar a frequência respiratória inicial entre 8 e 12 por minuto. O volume-minuto deve ser ajustado para normalizar o pH arterial, e não a $PaCO_2$.^(131,132-136)

Fluxo inspiratório e relação inspiração:expiração

Recomendação – No modo volume controlado, utilizar fluxos inspiratórios desacelerados de 40 a 60L/min, com ajuste da relação inspiração:expiração (I:E) em valores <1:3, permitindo um tempo expiratório prolongado, suficiente para promover a desinsuflação pulmonar e melhorar o aprisionamento aéreo. No modo pressão controlado, ajustar o menor valor de pressão de distensão, visando atingir um tempo inspiratório suficiente para ocorrer a zeragem do fluxo inspiratório pelo ventilador (tempo de enchimento pulmonar). Deve-se manter uma relação I:E em valores inferiores a 1:3 visando ao tempo expiratório suficiente, com o mínimo de auto-PEEP.^(131,132-136)

Aplicação de PEEP na ventilação controlada

Sugestão – Aplicar PEEP externa para contrabalançar a auto-PEEP secundária à limitação

ao fluxo aéreo expiratório, como tentativa de desinsuflação pulmonar, desde que associados a uma monitorização adequada da mecânica respiratória. Com esse intuito, deve ser utilizada a medida da pressão de platô no modo VCV e no PCV.^(131,137,138) No modo VCV, a desinsuflação induzida pela PEEP externa pode ser detectada pela manutenção ou pela queda da pressão de platô. Se, por outro lado, a pressão de platô aumentar, a PEEP externa pode ocasionar hiperinsuflação pulmonar adicional e ser reduzida ou retirada. No modo PCV, à medida que se aumenta o valor da PEEP externa, monitora-se o volume corrente exalado. Se este for reduzido, há piora da hiperinsuflação e a PEEP externa deve ser reduzida ou retirada. Se, por outro lado, o volume corrente exalado aumentar, a PEEP externa ocasiona desinsuflação pulmonar e pode ser mantida.^(131,137,138)

Aplicação de PEEP na ventilação assistida/espontânea

Sugestão – No caso dos ventiladores com disparo a pressão, os pacientes com auto-PEEP podem ter dificuldade em iniciar o ciclo assistido, apresentando assincronia. Nesses casos, usar disparo a fluxo e/ou aplicar PEEP externa no valor de aproximadamente 85% da auto-PEEP, para facilitar ao paciente atingir o limiar de disparo do ventilador.^(134,139,140)

Monitorização da ventilação mecânica

Recomendação – Realizar a monitorização da mecânica respiratória e da hiperinsuflação pulmonar na exacerbação da DPOC. Os principais parâmetros a serem monitorizados são: pressão de platô, pressão de pico, auto-PEEP, resistência das vias aéreas e as curvas: fluxo *versus* tempo, volume *versus* tempo e pressão *versus* tempo. Em crises de broncoespasmo graves, pressão de pico de até 45cmH₂O pode ser tolerada, desde que acompanhada de pressão de platô ≤30cmH₂O.^(131,132)

Retirada da ventilação mecânica

Sugestão – Pacientes com DPOC geralmente apresentam maior dificuldade para adequada interação paciente-ventilador. Desse modo, sugerem-se utilizar modos que promovam um melhor conforto do paciente e sua monitorização. PSV é um modo ventilatório útil, quando bem ajustado. Cuidado especial deve se ter com valores elevados de pressão de suporte, que

podem dificultar ciclagem e piorar a interação paciente-ventilador, aumentando a auto-PEEP. Ventilação proporcional assistida plus (PAV+) e ventilação assistida com ajuste neural (NAVA) são modos promissores para melhora da interação paciente-ventilador, mas são necessárias maiores evidências para uso rotineiro.⁽¹⁴¹⁻¹⁴³⁾

Sugestão – Pacientes com DPOC apresentam menor desaceleração do fluxo inspiratório, podendo ter aumento do tempo inspiratório em PSV com a sensibilidade expiratória habitual (25%). Nos ventiladores que permitem o ajuste da ciclagem da PSV (porcentagem de critério de ciclagem, sensibilidade expiratória ou *cycling-off criteria*), ajustar a sensibilidade expiratória de ciclagem para níveis mais elevados (40 a 60%), visando diminuir o tempo inspiratório, o VC e a chance de assincronia paciente.^(144,145)

Sugestão – Para redução do tempo inspiratório e consequente prolongamento do tempo expiratório, ajustar a aceleração do fluxo inspiratório (*rise time*) em valores mais elevados, tendo cuidado para evitar a subida excessiva do fluxo inspiratório (*overshoot*) e a monitorização do conforto do paciente.^(144,145)

Recomendação – Utilizar do recurso da VNI para retirada precoce da ventilação mecânica invasiva em pacientes com DPOC exacerbado após períodos de 24 a 48 horas de repouso muscular, com equipes treinadas e de acordo com os critérios tratados no tema específico nestas recomendações.⁽¹⁴⁶⁾

Administração de broncodilatadores inalatórios

Sugestão – Administrar as medicações broncodilatadoras por via inalatória por meio de nebulizador ou *spray* dosimetrado acoplado a espaçador. O *spray* dosimetrado apresenta as vantagens de maior facilidade de manipulação, reprodutibilidade da dose e menor risco de contaminação.⁽¹⁴⁷⁾ Quando agonistas beta-2adrenérgicos são administrados por meio de *spray* dosimetrado, sugere-se a dose de quatro jatos (inicialmente, com intervalo de 20 minutos até três vezes e, no tratamento de manutenção, a cada 2 a 4 horas).⁽¹⁴⁸⁾

Ventilação mecânica na pneumonia adquirida na comunidade

Comentário – Estas recomendações aplicam-se as pacientes com pneumonia comunitária e

pneumonia associada aos cuidados da saúde e referem-se à ventilação mecânica invasiva e VNI. Quando a pneumonia associar-se a SDRA, ver tema específico nestas recomendações.

Ventilação mecânica não invasiva

Sugestão – Utilizar VNI de forma cuidadosa em pacientes com pneumonia grave. O uso de VNI deve ser monitorado por profissional da saúde à beira do leito de 0,5 a 2 horas. Para ser considerado sucesso, devem ser observados diminuição da f, aumento do VC, melhora do nível de consciência, diminuição ou cessação de uso de musculatura acessória, aumento da PaO₂ e/ou da SpO₂ e diminuição da PaCO₂ sem distensão abdominal significativa. Quando não há sucesso, realizar imediata IOT e ventilação invasiva, já que a intubação tardia diminui a sobrevida. Em três situações a VNI pode usada com melhor resposta: pacientes com insuficiência cardíaca esquerda sistólica ou diastólica; doença pulmonar obstrutiva crônica com retenção de CO₂ e acidose e imunossuprimidos com pneumonia bilateral. Espera-se sucesso na população hipercápnica com o uso da VNI em 75% dos casos, e em 50% dos hipoxêmicos.^(149,150)

Modo ventilatório

Sugestão – A escolha do modo ventilatório⁽¹⁵¹⁻¹⁵⁴⁾ deve se basear em três critérios: o conhecimento e habilidade da equipe multiprofissional com o modo; a disponibilidade de ventiladores e a indicação clínica, baseada principalmente na presença ou não de estímulo respiratório, da estabilidade hemodinâmica e da intensidade da lesão pulmonar.

Pressão positiva expiratória final

Sugestão – Em não havendo SDRA, utilizar valores de PEEP de 5 a 10cmH₂O. O valor da PEEP deve ser ajustado em combinação com a fração inspirada de oxigênio (FiO₂) para manter a SpO₂ entre 90 e 95% para minimizar lesões cognitivas. Ventilação mecânica sem PEEP ou com PEEP muito baixa estão associadas a maior translocação bacteriana.⁽¹⁵¹⁻¹⁵⁵⁾ Em havendo SDRA, vide tema específico destas recomendações.

Ajuste da fração inspirada de oxigênio

Sugestão – O valor da FiO₂ deve ser ajustado em combinação com a PEEP para manter a SpO₂ entre 90 e 95% para minimizar lesões cognitivas.⁽¹⁵¹⁻¹⁵⁵⁾

Volume corrente

Sugestão – Volumes correntes superiores a 6mL/kg de peso ideal aumentam a translocação bacteriana e a lesão pulmonar induzida pelo ventilador; portanto os pacientes devem ser ventilados com volumes correntes ≤6mL/kg de peso predito.⁽¹⁵¹⁻¹⁵⁵⁾

Decúbito

Sugestão – Em pacientes com pneumonia unilateral e hipoxemia grave, pode-se praticar a mudança para decúbitos laterais. No entanto, pelos resultados imprevisíveis, é necessária vigilância intensa, porque há risco de piora da oxigenação e de contaminação do pulmão contralateral.⁽¹⁵⁶⁾

Tratamento de resgate

Sugestão – Pacientes com pneumonia unilateral e hipoxemia refratária ao tratamento convencional podem ser candidatos à ventilação mecânica independente. No entanto, esse tratamento deve ser usado em centros com experiência em ventilação independente e com serviço de broncoscopia disponível.⁽¹⁵⁷⁾

Pneumonia associada à ventilação mecânica

Sugestão – Os pacientes com pneumonia associada à ventilação (PAV) devem ser ventilados utilizando-se estratégia ventilatória protetora (VC=6mL/kg peso predito); f visando manter PaCO₂ entre 35 e 45mmHg e PEEP suficiente para garantir uma adequada troca gasosa, com modo ventilatório VCV ou PCV. Assim que possível, passar a modos assistidos ou espontâneos visando adiantar a retirada da VM.

Sugestão – Em pacientes com pneumonia unilateral e hipoxemia grave pode-se praticar a mudança para decúbitos laterais. No entanto, pelos resultados imprevisíveis, é necessária vigilância intensa, porque há risco de piora da oxigenação e de contaminação do pulmão contralateral. Estão em estudo novas propostas de posicionamento visando à prevenção da PAV, como decúbitos lateralizados em Trendelenburg, visando diminuir aspiração de secreção suprabalonete.⁽¹⁵⁸⁾

Recomendação – Seguir as seguintes estratégias gerais para redução da PAV: lavagem das mãos e/ou desinfecção das mãos com base de álcool a 70%; uso de vigilância microbiológica; monitoramento

e remoção precoce de dispositivos invasivos; programas para uso racional de antibióticos.

Recomendação – A troca de circuitos do ventilador deve ser feita apenas quando sujos ou danificados, não havendo necessidade de troca programada.

Recomendação – A troca de umidificadores deve ser feita a cada 7 dias ou quando necessário.

Recomendação – Realizar aspiração de secreções subglóticas quando o paciente for permanecer por mais de 72 horas em ventilação mecânica, de forma intermitente ou controlada por dispositivo especialmente desenvolvido para esse fim.⁽¹⁵⁹⁾

Sugestão – Quando disponível, usar cânulas com balonetes especialmente desenvolvidos para evitar microaspiração nos pacientes com previsão de ventilação mecânica por pelo menos 24 horas.

Recomendação – Colocar e monitorizar a pressão do balonete do tubo endotraqueal em pelo menos 25cmH₂O.⁽¹⁶⁰⁾

Recomendação – A cabeceira do leito deve ser mantida elevada, com angulação entre 30 a 45°.

Recomendação – Deve-se proceder a higiene oral diária com clorexedine 2%.⁽¹⁶¹⁾

Sugestão – Deve-se proceder a interrupção diária da sonda.

Sugestão – Deve-se proceder a descontaminação seletiva do trato digestivo.^(162,163)

Recomendação – Utilizar tubo traqueal revestido com prata quando intubação for prevista para mais de 24 horas.⁽¹⁶⁴⁾

Ventilação mecânica no paciente com sepse

Comentário – A SDRA é uma das complicações comumente observadas em pacientes com sepse grave, sendo, na maioria das vezes, subdiagnosticada. Estudos observacionais demonstram que apenas 30 a 50% dos pacientes que apresentam lesão alveolar difusa em autópsia tiveram o diagnóstico de SDRA documentado em prontuário médico.⁽¹⁶⁵⁻¹⁶⁷⁾ Daí a importância de atenção especial quanto à presença de SDRA entre pacientes com sepse. Há algumas intervenções de eficácia comprovada em pacientes com SDRA, como ventilação com volume corrente entre 4 e 6mL/kg de peso predito, as quais precisam ainda ser mais divulgadas, aplicadas e auditadas na prática clínica.⁽¹⁶⁸⁻¹⁷⁰⁾ A não realização do diagnóstico é

possivelmente uma das razões para baixa adesão da instituição do tratamento correto.⁽¹⁶⁶⁾

Sugestão – Empregar um sistema rotineiro de identificação de pacientes com SDRA nos pacientes com sepse, particularmente entre pacientes com sepse grave e choque séptico, possivelmente usando a queda da relação PaO₂/FiO₂ e infiltrado bilateral na radiografia de tórax como diagnósticos para SDRA e sinais clínicos^(171,172) (f aumentada, dessaturação e necessidade de uso de O₂) como alertas precoces.

Observação – O diagnóstico e a condução do paciente com SDRA encontram-se nas seções “Ventilação mecânica na SDRA” e “Ventilação na posição prona e circulação extracorpórea” destas recomendações.

Recomendação – Utilizar volume corrente em torno de 6mL/kg de peso predito em pacientes com sepse sem SDRA, sob ventilação mecânica. Revisão sistemática incluindo estudos randomizados e observacionais, que envolveu tanto pacientes submetidos a cirurgias quanto pacientes internados em UTI, sugeriu que ventilação com volumes correntes baixos reduziu a mortalidade, incidência de SDRA e pneumonia, em comparação a volumes correntes altos.⁽⁵²⁾

Observação – A assistência de pacientes sob ventilação mecânica com pneumonia e sepse, porém sem SDRA, encontra-se na seção “Ventilação Mecânica na Pneumonia”.

Ventilação mecânica na síndrome da angústia respiratória aguda ou síndrome do desconforto respiratório agudo: diagnóstico, recomendações e cuidados

Comentário – A partir de 2012, a SDRA passou a ser classificada (Definição de Berlim) como SDRA leve, moderada e grave⁽¹⁷³⁾ (Quadro 6).

Como ventilar o paciente com SDRA

Modos ventilatórios

Recomendação – No início (primeiras 48 a 72 horas) do ajuste da ventilação mecânica em pacientes com SDRA (todas as categorias de gravidade - leve, moderada e grave), são recomendados modos controlados: VCV ou PCV. Em PCV, o valor da pressão das vias aéreas se equipara à pressão de platô ou pressão alveolar, quando o fluxo inspiratório cai a zero.

Volume corrente^(55,174,175)

Recomendação – Se SDRA leve, sob ventilação assistida, VC deve ser ajustado em 6mL/kg (considerando-se peso predito).

Recomendação – Na SDRA moderada ou grave, sob ventilação assistida ou controlada, VC deve ser ajustado entre 3 e 6mL/kg (considerando-se peso predito).⁽¹⁷⁶⁾

Recomendação – Para se obter o peso predito (*predicted body weight*) usar as seguintes fórmulas:⁽¹⁷⁵⁾ homens : $50 + 0,91 \times (\text{altura em cm} - 152,4)$; mulheres: $45,5 + 0,91 \times (\text{altura em cm} - 152,4)$.

Fração inspiratória de oxigênio

Recomendação – Usar a menor FiO_2 possível para garantir $\text{SpO}_2 > 92\%$ em todas as categorias de gravidade SDRA.

Pressão de platô

Recomendação – Buscar manter pressão de platô (Pplatô) $\leq 30\text{cmH}_2\text{O}$.^(175,177)

Recomendação – Buscar manter o diferencial de pressão platô - PEEP (chamado de pressão de distensão, pressão motriz inspiratória ou *driving pressure*) $\leq 15\text{cmH}_2\text{O}$ para todas as categorias de gravidade SDRA.⁽⁹¹⁾

Sugestão – Em casos de SDRA moderada e grave, quando a PEEP usada for elevada (geralmente $> 15\text{cmH}_2\text{O}$), pode-se tolerar Pplatô de no máximo $40\text{cmH}_2\text{O}$, desde que necessariamente a pressão de distensão seja mantida $\leq 15\text{cmH}_2\text{O}$.⁽⁹¹⁾

Frequência respiratória

Recomendação – Iniciar com $f=20\text{rpm}$ e, caso necessário, aumentar até 35rpm , desde que não ocasione auto-PEEP, de acordo com a PaCO_2 almejada (manter $< 80\text{mmHg}$). Em casos de SDRA moderada ou grave, submetidos a estratégia de hipercapnia permissiva com $\text{VC} \leq 6\text{mL/kg}$ de peso predito, a f pode ser ajustada até 45rpm , desde que não ocasione auto-PEEP.⁽¹⁷⁵⁾

Ajuste da PEEP

Comentário – Existem várias formas de ajuste da PEEP na SDRA, muitas delas em situação de *equipoise* (grau de evidência que não permite conclusão definitiva sobre a superioridade de uma delas). A seguir descrevem-se as técnicas que

exibem mais longa experiência e maior segurança em estudos clínicos.

Recomendação – Evitar utilizar PEEP $< 5\text{cmH}_2\text{O}$ em paciente com SDRA.^(55,175)

Recomendação – Evitar usar PEEP inferior aos valores da tabela PEEP BAIXO *versus* FIO_2 (Tabela 1).⁽¹⁷⁵⁾

Sugestão – Utilizar a tabela PEEP BAIXO *versus* FiO_2 (Tabela 1) apenas em casos de SDRA leve.⁽¹⁷⁵⁾

Comentário – Há duas opções para ajuste de PEEP alto, segundo os estudos ALVEOLI⁽¹⁷⁸⁾ e LOVS,⁽¹⁷⁹⁾ disponíveis na tabela 2, com resultados práticos muito semelhantes. A tabela do LOVS tende a deixar o paciente mais tempo sob PEEP elevada.

Sugestão – Usar essas duas tabelas em casos de SDRA moderada e grave como alternativa à técnica da PEEP decremental, descrita adiante.

Sugestão – O estudo Express sugere usar a Pplatô no máximo valor de $30\text{cmH}_2\text{O}$ e nos casos de SDRA moderada e grave usar a PEEP máxima com VC 6mL/kg de peso predito.⁽¹⁸⁰⁾

Sugestão – Evitar o uso dessas tabelas em caso de SDRA leve.⁽¹⁸¹⁾

PEEP decremental, titulada pela complacência do sistema respiratório

Recomendação – Sobre a técnica de PEEP decremental: Após manobra de recrutamento máximo (MRM), mede-se a complacência estática do sistema respiratório em valores decrementais de PEEP, a partir de valores de 23 a $26\text{cmH}_2\text{O}$, até valores mínimos ao redor de 8 a $12\text{cmH}_2\text{O}$. Os passos decrementais de PEEP são tipicamente de 2 ou $3\text{cmH}_2\text{O}$ a cada 4 minutos. Após identificação da PEEP que produz a melhor complacência, ou de dois ou mais passos de PEEP com complacência equivalentes, escolhe-se uma PEEP 2 a $3\text{cmH}_2\text{O}$ acima desse valor. Antes de finalmente ajustar o valor da PEEP para o obtido como adequado, procede-se a uma nova manobra de recrutamento máximo, após a qual a PEEP pode ser ajustada diretamente para 2 a $3\text{cmH}_2\text{O}$ acima do valor encontrado na titulação decremental.⁽¹⁸²⁻¹⁸⁴⁾

Sugestão – Considerar essa manobra nos casos de SDRA moderada e grave.⁽¹⁸²⁻¹⁸⁴⁾

PEEP decremental, titulada por outros métodos

Sugestão – Obter a PEEP decremental usando TIE nos centros que disponham da tecnologia:

após manobra de máximo recrutamento, escolhe-se a PEEP decremental que resulta em menos de 0 a 5% de aumento do colapso, como estimado pela TIE.⁽⁹⁵⁾

Sugestão – Obter a PEEP decremental usando tomografia computadorizada convencional. Após manobra de máximo recrutamento, escolhe-se a PEEP decremental que resulta em menos de 0 a 5% de aumento do colapso, como estimado pela TC. Esse método deve considerar todos os cuidados pertinentes com o deslocamento e a segurança do paciente, em equipes treinadas para esse tipo de procedimento, que deve ser feito com tomografia de baixa radiação.⁽⁹¹⁾

Sugestão – Pela oxigenação, após MRM, escolhe-se a PEEP decremental que resulta em <10% de queda na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.

Obtenção do ponto de inflexão inferior pela técnica dos volumes aleatórios

Recomendação – Em paciente sedado, sem *drive* ventilatório ativo, fixar a PEEP em zero e variar o VC em alíquotas de 50mL, chegando a um valor máximo de VC de 1.000mL ou Pplatô de 40cmH₂O, registrando a medida da Pplatô após três ventilações. Anotar os valores em uma tabela VC *versus* Pplatô e colocar num gráfico tipo XY (VC na ordenada e Pplatô na abscissa). Espera-se encontrar um traçado sigmoide. Tentar identificar, na curva, as tendências do traçado obtido, onde há o ponto de inflexão inferior (encontro das retas de tendência na primeira curvatura, projetando o valor na abscissa) e fixar a PEEP 2,0cm acima deste ponto.⁽⁵⁵⁾

Obtenção do ponto de melhor complacência (técnica da PEEP-complacência)

Recomendação – Em paciente sedado, sem *drive* ventilatório ativo, fixar o VC em 6mL/kg/peso

predito e variar os valores de PEEP em alíquotas de 2 ou 3cmH₂O, aguardando três ventilações para registrar a Pplatô. Anotar os valores em uma tabela PEEP *versus* complacência estática do sistema respiratório (Csr – cálculo da complacência descrito no item “Monitorização da ventilação mecânica” destas recomendações), visando encontrar o ponto de PEEP que proporcionou melhor Csr. Fixar a PEEP 2,0cm acima desse ponto. Em situação de se encontrarem dois valores melhores de Cst iguais, considerar como a PEEP ideal a de valor maior.

Bloqueador neuromuscular

Recomendação – Nos casos de SDRA com relação $\text{pO}_2/\text{FiO}_2 < 120\text{mmHg}$ sob sudação profunda, utilizar cisatracúrio nas primeiras 48 horas de suporte ventilatório.⁽¹¹¹⁾

Posição prona

Recomendação – Usar a posição prona em pacientes com SDRA com P/F <150 por pelo menos 16 horas por sessão. (Mais detalhes no tema específico destas recomendações).⁽¹⁸⁵⁾

Recomendação – Deixar de ser repetida ventilação com posição PRONA assim que se atingir $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150\text{mmHg}$ com $\text{PEEP} \leq 10\text{cmH}_2\text{O}$ em posição supina.⁽¹⁷⁾

Sugestão – Na SDRA moderada ou grave, usar a posição prona em pacientes que apresentem disfunção do ventrículo direito (VD) com hipoxemia controlada; e nos pacientes com dificuldade de se manter a estratégia protetora dentro de limites de segurança (pressão de distensão $\leq 15\text{cmH}_2\text{O}$ e pH >7,15).^(185,186)

Manobras de máximo recrutamento alveolar

Sugestão – Nos casos de SDRA moderada e grave, utilizar manobras de MRM como parte da estratégia protetora, com o objetivo de reduzir a

Quadro 6 – Classificação de Berlim da síndrome de desconforto respiratório agudo⁽¹⁷³⁾

| Critério | Leve | Moderada | Grave |
|---|---|----------------------------------|-------------------------------------|
| Tempo de início | Aparecimento súbito dentro de 1 semana após exposição a fator de risco ou aparecimento ou piora de sintomas respiratórios | | |
| Hipoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) | 201-300 com $\text{PEEP}/\text{CPAP} \geq 5$ | 101-200 com $\text{PEEP} \geq 5$ | ≤ 100 com $\text{PEEP} \geq 5$ |
| Origem do edema | Insuficiência respiratória não claramente explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga volêmica | | |
| Anormalidades radiológicas | Opacidades bilaterais | Opacidades bilaterais | Opacidades bilaterais |

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ – relação entre pressão parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio; PEEP – pressão expiratória final positiva; CPAP – pressão positiva contínua nas vias aéreas.

pressão de distensão inspiratória (*driving pressure*), após ajuste da PEEP decremental.^(91,187)

Recomendação – Sobre a técnica da MRM, ela deve ser realizada em modo PCV, com pressão de distensão de 15cmH₂O. Iniciar com PEEP=10cmH₂O, aumentando o valor da PEEP em incrementos de 5cmH₂O a cada 2 minutos, até atingir um valor de 25cmH₂O, após o qual aumenta-se o incremento para 10cm de H₂O, atingindo 35 e, no máximo, 45cmH₂O. Na sequência, baixar a PEEP para 25cmH₂O e iniciar de manobra de titulação decremental da PEEP como descrita em item anterior.^(91,187)

Recomendação – Instituir acesso venoso central e monitorização contínua de pressão arterial invasiva.^(91,187)

Recomendação – Nos casos de hipoxemia refratária, não responsivas à posição prona, usar MRM, seguida de reajuste da PEEP pelo método decremental, com terapia de resgate nos pacientes elegíveis para essa técnica, dentro das normas de monitorização e segurança recomendadas nestas recomendações.^(91,187)

Ventilação com alta frequência

Recomendação – Deve-se evitar o uso de ventilação de alta frequência como terapia adjuvante.⁽¹⁸⁸⁾

Óxido nítrico

Sugestão – Usar óxido nítrico (NO) inalatório em pacientes com SDRA grave com hipertensão pulmonar aguda e falência de VD, monitorizando-se a resposta, e titular a dosagem de partes por milhão (ppm).⁽¹⁸⁷⁾

Tabela 1 – PEEP versus FiO₂ para encontro da melhor PEEP, em situações de SDRA leve

| | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|
| FiO ₂ | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.8 | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 1.0 |
| PEEP | 5 | 5 | 8 | 8 | 10 | 10 | 10 | 12 | 14 | 14 | 14 | 16 | 18 | 18↔24 |

Adaptado de: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. N Engl J Med. 2000;342(18):1301-8. FiO₂ - fração inspirada de oxigênio; PEEP - pressão expiratória final positiva.

Tabela 2 – Ajuste da PEEP em parâmetros altos para encontro da melhor PEEP em SDRA moderada e grave

| | | Tabela do estudo ALVEOLI | | | | | | | | | |
|------------------|------|--------------------------|-------|-----|-----|-------|---------|-------|-----|-------|--|
| FiO ₂ | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.5↔0.8 | 0.8 | 0.9 | 1.0 | |
| PEEP | 12 | 14 | 14 | 16 | 16 | 18 | 20 | 22 | 22 | 22↔24 | |
| | | Tabela do estudo LOVS | | | | | | | | | |
| FiO ₂ | 0.3 | 0.4 | 0.5 | 0.6 | 0.7 | 0.8 | 0.9 | 1.0 | | | |
| PEEP | 5↔10 | 10↔18 | 18↔20 | 20 | 20 | 20↔22 | 22 | 22↔24 | | | |

Fonte: Baseada nos estudos ALVEOLI⁽¹⁷⁸⁾ e LOVS.⁽¹⁷⁹⁾ FiO₂ - fração inspirada de oxigênio; PEEP - pressão expiratória final positiva.

Oxigenação extracorpórea por membrana (veno-venosa)

Recomendação – Nos casos de hipoxemia refratária definida como uma relação P/F <80mmHg, com FiO₂>80%, após realização das manobras adjuvantes e de resgate para SDRA grave por pelo menos 3 horas, usar oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) veno-venosa nos centros com essa tecnologia disponível. Mais detalhes no tema específico nestas recomendações.⁽¹⁸⁷⁾

Ventilação na posição prona e circulação extracorpórea

Ventilação com posição prona: quando realizar?

Recomendação – Se indicada, realizar nas primeiras 48 horas de ventilação mecânica.^(185,189-191)

Indicações

Recomendação – Evitar utilizar na SDRA leve de forma rotineira.^(185,189-191)

Sugestão – Utilizar na SDRA moderada,^(185,189-191) após PEEP titulada; se IVD (insuficiência ventricular direita aguda – cor pulmonale agudo) moderada a grave; na impossibilidade de sustentar ventilação protetora: necessário pressão de distensão >15cmH₂O; f>35rpm; pH<7,2.

Recomendação – Deve ser usada posição prona precocemente (<48 horas do diagnóstico de SDRA) nos casos de SDRA com PaO₂/FiO₂ <150.^(185,189-191)

Durante quanto tempo manter pronado?

Recomendação – Manter a prona de 16 a 20 horas, com todos os cuidados adequados de proteção e monitorização.^(185,189-191)

Quais as contraindicações do uso da posição prona?

Recomendação – Contraindicar prona nas seguintes situações:^(185,189-191) hipertensão intracraniana; fratura pélvica; fratura de coluna; hipertensão intra-abdominal (contraindicação relativa); peritonostomia; gestação (contraindicação relativa); tórax instável; instabilidade hemodinâmica grave; equipe inexperiente.

Técnicas e cuidados na posição prona

Recomendação – Recomenda-se as seguintes técnicas e cuidados a serem respeitados:^(185,189-191) elevar FiO_2 para 100% durante a rotação; se o paciente estiver ventilando em PCV, tomar cuidado com a queda de volume exalado; sedação e analgesia otimizadas; instituir acesso venoso central e monitorização contínua de pressão arterial invasiva; colocar travesseiros na frente do paciente distribuídos de modo a aliviar os pontos de apoio anatômicos principais; colocar coxins na cintura pélvica e escapular para alívio da compressão sobre o abdome; usar proteção para testa, face, joelhos e ombros (placas hidrocoloides); considerar colocar uma fralda absorvente na face do paciente; trocá-la, se muito úmida; monitorizar eletrocardiograma pelas costas; movimentar cabeça do paciente, principalmente modificando pontos de apoio na face, pelo menos a cada 2 horas; mudar posição de braços, acima e abaixo da linha interescapular pelo menos a cada 2 horas; manter dieta enteral com volume menor; certificar-se de que os olhos estão fechados; manter o posicionamento pelo tempo necessário desde que não existam sinais atribuídos à posição prona, de sofrimento cutâneo ou outro órgão; monitorar resposta à rotação com SpO_2 , se houver dessaturação <90% mantida após 20 minutos da rotação, retornar para supina; retornar a posição supina se parada cardiorrespiratória (PCR), piora hemodinâmica grave, arritmias malignas ou suspeita de deslocamento da prótese ventilatória; envolver de três a cinco pessoas para efetuar a rotação; treinar equipe e usar para isso

vídeos constantes na literatura como nos sites a seguir: (PROSEVA - três pessoas - http://www.youtube.com/watch?v=E_6jT9R7WJs e William Harvey Hospital - cinco pessoas - <http://www.youtube.com/watch?v=Hd5o4ldp3c0>); coletar gasometria após 1 hora de prona, considerar o paciente como respondedor se a relação pO_2/FiO_2 aumentar em 20 ou PaO_2 aumentar em 10mmHg.

Troca gasosa extracorpórea

Comentário – A assistência pulmonar extracorpórea pode ser utilizada para remoção de CO_2 ou para oxigenação por membrana extracorpórea.^(179,180,192,193)

Quais as indicações de troca gasosa extracorpórea?

Recomendação – Os critérios obrigatórios de indicação de troca gasosa extracorpórea incluem: intubação traqueal e em ventilação mecânica; pacientes ≥ 18 anos; doença pulmonar de início agudo; possibilidade de reversão da lesão pulmonar (pacientes com doença pulmonar irreversível em espera para transplante têm indicação sugerida em centros com essa disponibilidade); SDRA com $\text{PEEP} \geq 10 \text{cmH}_2\text{O}$; realização das técnicas em centro com experiência. São critérios complementares (há a necessidade pelo menos um): relacionado à hipoxemia - relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 80$ com $\text{FiO}_2 \geq 0,8$ por pelo menos 3 horas, apesar da realização de manobras de resgate; relacionado à hipercapnia - hipercapnia com manutenção do $\text{pH} \leq 7,20$ com f de 35rpm e VC entre 4 a 6mL/kg de peso predito, obrigatoriamente com pressão de distensão $\leq 15 \text{cmH}_2\text{O}$

Quais as contraindicações de troca gasosa extracorpórea?

Recomendação – Recomenda-se contraindicar troca gasosa extracorpórea em pacientes moribundos; pacientes com índice de massa corporal >40 a 45; coma (paciente sem sedativos) após PCR; pacientes pneumopatas crônicos sem reversibilidade da doença - exceto em pacientes com possibilidade de transplante; pacientes sem acesso vascular calibroso, seguro e acessível; doença crônica limitante sem perspectiva; trombocitopenia induzida por heparina (HIT).^(179,180,192,193)

Quais os dispositivos usados na troca gasosa extracorpórea?

Sugestão – Para realizar remoção de CO₂ sugere-se a assistência pulmonar intervencionista (ILA) arteriovenosa (A-V) nos casos sem instabilidade hemodinâmica.

Sugestão – Para se realizar a oxigenação e remoção de CO₂ sugere-se assistência circulatória com oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO).

Oxigenação extracorpórea por membrana – técnicas e cuidados

Recomendação – Aplicar as seguintes técnicas e cuidados na utilização da ECMO: utilização de membrana composta por polimetilpentano tanto para remoção de CO₂ quanto para ECMO; realizar em equipe com experiência (conhecer o sistema, conhecer a fisiologia, conhecer complicações mais comuns e como solucioná-las); evitar improvisações; usar acessos venosos e percutâneos como primeira escolha; Usar preferencialmente cânulas >18 Fr; se acesso arterial for necessário e o calibre da artéria não for maior que 4mm que o calibre da cânula considerar fortemente uma cânula de perfusão distal, antes da canulação proximal; prover anticoagulação segura ao paciente: monitorização de PTTa e plaquetometria a cada 6 horas; ventilar o paciente inicialmente de forma ultraprotetora: ventilação controlada com FiO₂<0,6; PEEP=10cmH₂O, pressão de distensão de 10cmH₂O e/ou VC<4mL/kg/peso predito; frequência respiratória de dez inspirações por minuto.^(179,180,192,193)

Recomendação – Na ECMO veno-venosa manter a FiO₂ da ECMO em 1, e o menor fluxo de sangue necessário para manter uma saturação arterial >90%; manter um fluxo de ventilação da membrana para um pH entre 7,35 e 7,40.

Recomendação – Quando em PSV, objetivar o menor trabalho respiratório respeitando a sincronia paciente *versus* ventilador sustentando parâmetros ventilatórios protetores (pressão de distensão <15cmH₂O);

Recomendação – Em paciente com fluxo de sangue maior que 5000 - 6000ml/minuto e SatO₂<85% considerar conforme apropriado: aumento da FiO₂ do ventilador; controle de agitação; verificação e correção de recirculação; controle de temperatura sistêmica; aumento da PEEP; sedação profunda e bloqueio neuromuscular;

recrutamento alveolar e outros tais como betabloqueador, óxido nítrico (NO), prona e hipoxemia permissiva.

Assistência pulmonar intervencionista – técnicas e cuidados

Recomendação – Usar as seguintes técnicas e cuidados na utilização da ILA: realizar eco-doppler para definir diâmetro arterial e venoso femoral; na inserção utilizar técnica guiada por ultrassom; garantir débito cardíaco e pressão de perfusão no sistema (pressão arterial média >70mmHg); monitorar fluxo no sistema de forma contínua com ultrassom; iniciar a titulação de O₂ a 1L/min e não ultrapassar 10L/min; monitorar pH arterial conforme remoção de CO₂ principalmente em pacientes com hipertensão intracraniana; manter ventilação protetora conforme descrito anteriormente em ECMO; prover anticoagulação segura ao paciente: monitorização de PTTa, fibrinogenemia e plaquetometria pelo menos a cada 6 horas; ponderar remoção sob visão direta (intervenção cirúrgica) objetivando redução de complicações vasculares.^(179,180,192,193)

Técnicas adjuvantes

Óxido nítrico

Comentário – Utiliza-se visando ajustar a relação ventilação/perfusão por meio de vasodilatação em território arterial pulmonar em áreas ventiladas.

Recomendação – Não utilizar de forma rotineira

Sugestão – Pode ser utilizado na presença de *Cor pulmonale* agudo, hipoxemia grave e refratária.

Recomendação – Para utilização de NO, deve-se adotar as seguintes técnicas e cuidados: utilizar cilindro de NO acoplado a um sistema fechado próprio, e com monitor de NO inalado e NO₂; usar dose inicial de 5ppm; manter NO₂ <10ppm; usar monitorização hemodinâmica preferencialmente invasiva com cateter de termodiluição; monitorizar meta-hemoglobinemia e função renal; não utilizar em pacientes com deficiência de meta-hemoglobina redutase; não permitir cuidados no paciente por profissionais gestantes.⁽¹⁹⁴⁾

Heliox

Comentário – Utiliza-se heliox visando-se a redução da resistência em vias aéreas e redução do trabalho respiratório.

Sugestão – O heliox pode ser usado em doenças relacionadas a obstrução de via aérea inferior, para facilitar a manutenção do suporte ventilatório seja de forma não invasiva ou invasiva.^(195,196)

Recomendação – As seguintes técnicas e cuidados devem ser empregados: ter disponível o material necessário (ventilador preparado para a utilização de heliox, regulador de heliox, oxímetro de gás, dois cilindros de heliox, sendo um para reserva, com concentração não inferior a 60/40), suspender em caso de hipoxemia grave e não postergar intubação conforme recomendações de falha de VNI.⁽¹⁹⁵⁾

Insuflação traqueal de gás contínua

Comentário – A insuflação traqueal de gás contínua (TGI) visa retirar o CO₂ do gás do espaço morto anatômico, diminuindo a hipercapnia para PaCO₂<80mmHg. É um recurso que pode ser usado em situações de Pplatô>30cmH₂O com VC baixos e PaCO₂>80mmHg.

Sugestão – Para pacientes em que a f, C e as pressões em vias aéreas estão no limite de proteção e segurança do aparelho respiratório, mas com a PaCO₂>80mmHg e/ou pH<7,2.

Recomendação – As seguintes técnicas e cuidados são recomendadas: usar capnografia com mensuração de ETCO₂, levando-se em conta que TGI tem maior eficácia em pacientes com ETCO₂ alto e próximo ao PaCO₂ arterial; usar conector de broncoscopia para cânula traqueal e sonda fina (6Fr), através do conector; deixar a ponta do cateter 2 a 3cm acima da carina e abaixo da extremidade distal da prótese ventilatória (medir em tubo traqueal fora da traqueia); usar fluxo na TGI para que a linha de platô (agora descendente) do CO₂ expirado chegue próximo ou toque a linha do zero; evitar fluxos >10L/min; realizar a TGI no modo PCV; ter em mente que os volumes medidos pelo ventilador serão inaccurados; considerar que a pressão de platô não pode ser medida de forma acurada durante a TGI.⁽¹⁹⁷⁾

Referências

- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008;336(7651):995-8.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336(7652):1049-51. Erratum in *BMJ*. 2008;336(7658):doi:10.1136/bmj.a402.
- Brozek J, Oxman AD, Schünemann HJ. GRADEpro (Computer Program) Version 3.2 for Windows. Available at <http://www.cc-ims.net/revman/gradepr>, 2012.
- Hess DR. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Respir Care*. 2013;58(6):950-72. Review.
- Ram FS, Lightowler JV, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD004104. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD004104.
- Gupta D, Nath A, Agarwal R, Behera D. A prospective randomized controlled trial on the controlled trial on the efficacy of noninvasive ventilation in severe acute asthma. *Respir Care*. 2010;55(5):536-43.
- Vital FM, Saconato H, Ladeira MT, Sen A, Hawkes CA, Soares B, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary edema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD005351. Update in *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD005351.
- Masip J, Roque M, Sánchez B, Fernández R, Subirana M, Expósito JA. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2005;294(24): 3124-30. Review.
- Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Role of noninvasive ventilation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a proportion meta-analysis. *Respir Care*. 2010;55(12):1653-60.
- Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Umberto Meduri G. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 Pt 1):1585-91.
- Glossop AJ, Shepherd N, Bryden DC, Mills GH. Non-invasive ventilation for weaning, avoiding reintubation after extubation and in the postoperative period: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2012;109(3):305-14. Erratum in *Br J Anaesth*. 2013;110(1):164. Shepherd, N [corrected to Shephard, N].
- Burns KE, Adhikari NK, Keenan SP, Meade MO. Noninvasive positive pressure ventilation as a weaning strategy for intubated adults with respiratory failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(8):CD004127. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD004127.
- Burns KE, Adhikari NK, Keenan SP, Meade M. Use of non-invasive ventilation to wean critically ill adults off invasive ventilation: meta-analysis and systematic review. *BMJ*. 2009;338:b1574.
- Nava S, Gregoret C, Fanfulla F, Squadrone E, Grassi M, Carlucci A, et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med*. 2005;33(11):2465-70.

16. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguia C, González M, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med*. 2004;350(24):2452-60.
17. Chiumello D, Chevillard G, Gregoret C. Non-invasive ventilation in postoperative patients: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2011;37(6):918-29.
18. Squadrone V, Coha M, Cerutti E, Schellino MM, Biolino P, Occella P, Belloni G, Vilianis G, Fiore G, Cavallo F, Ranieri VM; Piedmont Intensive Care Units Network (PICUN). Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(5):589-95.
19. Huerta S, DeShields S, Shpiner R, Li Z, Liu C, Sawicki M, et al. Safety and efficacy of postoperative continuous positive airway pressure to prevent pulmonary complications after Roux-en-Y gastric bypass. *J Gastrointest Surg*. 2002;6(3):354-8.
20. Schönhofer B, Sortor-Leger S. Equipment needs for noninvasive mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2002;20(4):1029-36.
21. Battisti A, Tassaux D, Janssens JP, Michotte JB, Jaber S, Jolliet P. Performance characteristics of 10 home mechanical ventilators in pressure-support mode: a comparative bench study. *Chest*. 2005;127(5):1784-92.
22. Schettino GP, Chatmongkolchart S, Hess D, Kacmarek RM. Position of exhalation port and mask design affect CO₂ rebreathing during noninvasive positive pressure ventilation. *Crit Care Med*. 2003;31(8):2178-82.
23. Sferazza Papa GF, Di Marco F, Akoumianaki E, Brochard L. Recent advances in interfaces for non-invasive ventilation: from bench studies to practical issues. *Minerva Anestesiol*. 2012;78(10):1146-53.
24. Antonelli M, Pennisi MA, Montini L. Clinical review: Noninvasive ventilation in the clinical setting--experience from the past 10 years. *Crit Care*. 2005;9(1):98-103.
25. Organized jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Société de Réanimation de Langue Française, and approved by ATS Board of Directors, December 2000. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):283-91. Review.
26. Samolski D, Antón A, Güell R, Sanz F, Giner J, Casan P. Inspired oxygen fraction achieved with a portable ventilator: determinant factors. *Respir Med*. 2006;100(9):1608-13.
27. Vignaux L, Vargass F, Roeseler J, Tassaux D, Thille AW, Kossowsky MP, et al. Patient-ventilator asynchrony during non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med*. 2009;39(5):840-6.
28. Keenan SP, Sinuff T, Burns KE, Muscedere J, Kutsogiannis J, Mehta S, Cook DJ, Ayas N, Adhikari NK, Hand L, Scales DC, Pagnotta R, Lazosky L, Rocker G, Dial S, Laupland K, Sanders K, Dodek P; Canadian Critical Care Trials Group/Canadian Critical Care Society Noninvasive Ventilation Guidelines Group. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ*. 2011;183(3):E195-214.
29. Holanda MA, Reis RC, Winkeler GF, Fortaleza SC, Lima JW, Pereira ED. Influência das máscaras facial total, facial e nasal nos efeitos adversos agudos durante ventilação não-invasiva. *J Bras Pneumol*. 2009;35(2):164-73.
30. Olivieri C, Costa R, Conti G, Navalesi P. Bench studies evaluating devices for non-invasive ventilation: critical analysis and future perspectives. *Intensive Care Med*. 2012;38(1):160-7.
31. Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Intubação traqueal difícil. In: Associação Médica Brasileira. Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes. São Paulo; 2003.
32. Apfelbaum JL, Hagberg CA, Caplan RA, Blitt CD, Connis RT, Nickinovich DG, Hagberg CA, Caplan RA, Benumof JL, Berry FA, Blitt CD, Bode RH, Cheney FW, Connis RT, Guidry OF, Nickinovich DG, Ovassapian A; American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology*. 2013;118(2):251-70.
33. Adnet F, Baillard C, Borron SW, Denantes C, Lefebvre L, Galinski M, et al. Randomized study comparing the "sniffing position" with simple head extension for laryngoscopic view in elective surgery patients. *Anesthesiology*. 2001;95(4):836-41.
34. Achen B, Terblanche OC, Finucane BT. View of the larynx obtained using the Miller blade and paraglossal approach, compared to that with the Macintosh blade. *Anaesth Intensive Care*. 2008;36(5):717-21.
35. Sagarin MJ, Barton ED, Chng YM, Walls RM; National Emergency Airway Registry Investigators. Airway management by US and Canadian emergency medicine residents: a multicenter analysis of more than 6,000 endotracheal intubation attempts. *Ann Emerg Med*. 2005;46(4):328-36.
36. Lavazais S, Debaene B. Choice of the hypnotic and the opioid for rapid-sequence induction. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 2001;23:66-70.
37. Ellis DY, Harris T, Zideman D. Cricoid pressure in emergency department rapid sequence tracheal intubations: a risk-benefit analysis. *Ann Emerg Med*. 2007;50(6):653-65.
38. Arabi Y, Haddad S, Shirawi N, Al Shimemeri A. Early tracheostomy in intensive care trauma patients improves resource utilization: a cohort study and literature review. *Crit Care*. 2004;8(5):R347-52.
39. Rumbak MJ, Newton M, Truncale T, Schwartz SW, Adams JW, Hazard PB. A prospective, randomized, study comparing early percutaneous dilational tracheotomy to prolonged translaryngeal intubation (delayed tracheotomy) in critically ill medical patients. *Crit Care Med*. 2004;32(8):1689-94. Erratum in *Crit Care Med*. 2004;32(12):2566.
40. Griffiths J, Barber VS, Morgan L, Young JD. Systematic review and meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation. *BMJ*. 2005;330(7502):1243.
41. Terragni PP, Antonelli M, Fumagalli R, Faggiano C, Berardino M, Pallavicini FB, et al. Early vs late tracheotomy for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adult ICU patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(15):1483-9.
42. Wang F, Wu Y, Bo L, Lou J, Zhu J, Chen F, et al. The timing of tracheotomy in critically ill patients undergoing mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2011;140(6):1456-65.
43. Gomes Silva BN, Andriolo RB, Saconato H, Atallah AN, Valente O. Early versus late tracheostomy for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD007271.

44. Young D, Harrison DA, Cuthbertson BH, Rowan K; TracMan Collaborators. Effect of early vs late tracheostomy placement on survival in patients receiving mechanical ventilation: the TracMan randomized trial. *JAMA*. 2013;309(20):2121-9.
45. Friedman Y, Fildes J, Mizock B, Samuel J, Patel S, Appavu S, et al. Comparison of percutaneous and surgical tracheostomies. *Chest*. 1996;110(2):480-5.
46. Silvester W, Goldsmith D, Uchino S, Bellomo R, Knight S, Seevanayagam S, et al. Percutaneous versus surgical tracheostomy: A randomized controlled study with long-term follow-up. *Crit Care Med*. 2006;34(8):2145-52.
47. Delaney A, Bagshaw SM, Nalos M. Percutaneous dilatational tracheostomy versus surgical tracheostomy in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2006;10(2):R55.
48. Barbas CS, Amato MB, Rodrigues Jr M. Técnicas de assistência ventilatória. In: Knobel E, organizador. *Condutas do paciente grave*. 2a ed. São Paulo: Atheneu; 1998. p. 321-52.
49. Ruiz RM, Bigatello LM, Hess D. Mechanical ventilation. In: Hurford WE, Bigatello LM, Hess D. *Critical care handbook of the Massachusetts General Hospital*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 80-98.
50. Chiumello D, Pelosi P, Calvi E, Bigatello LM, Gattinoni L. Different modes of assisted ventilation in patients with acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2002;20(4):925-33.
51. Calfee CS, Matthay MA. Recent advances in mechanical ventilation. *Am J Med*. 2005;118(6):584-91.
52. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC, Pasqualucci Mde O, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(16):1651-9.
53. Isola AM, Rodrigues RG. Ventilação mecânica básica e modos convencionais de ventilação mecânica. In: Senra D, editor. *Tratado de medicina intensiva*. São Paulo: Atheneu; 2013.
54. Santanilla JI, Daniel B, Yeow ME. Mechanical ventilation. *Emerg Med Clin North Am*. 2008;26(3):849-62, x.
55. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(6):347-54.
56. Barbas CS, de Matos GF, Pincelli MP, da Rosa Borges E, Antunes T, de Barros JM, et al. Mechanical ventilation in acute respiratory failure: recruitment and high positive end-expiratory pressure are necessary. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(1):18-28. Review.
57. Kao CC, Jain S, Guntupalli KK, Bandi V. Mechanical ventilation for asthma: a 10-year experience. *J Asthma*. 2008;45(7):552-6.
58. Doyle A, Joshi M, Frank P, Craven T, Moondi P, Young P. A change in humidification system can eliminate endotracheal tube occlusion. *J Crit Care*. 2011;26(6):637. e1-4.
59. MacIntyre NR. Patient-ventilator interactions: optimizing conventional ventilation modes. *Respir Care*. 2011;56(1):73-84.
60. Branson RD, Blakeman TC, Robinson BR. Asynchrony and dyspnea. *Respir Care*. 2013;58(6):973-89.
61. Epstein SK. How often does patient-ventilator asynchrony occur and what are the consequences? *Respir Care*. 2011;56(1):25-38.
62. Sassoon CSH. Triggering of the ventilator in patient-ventilator interactions. *Respir Care*. 2011;56(1):39-51.
63. Leung P, Jubran A, Tobin MJ. Comparison of assisted ventilator modes on triggering, patient effort, and dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(6):1940-8.
64. de Wit M. Monitoring of patient-ventilator interaction at the bedside. *Respir Care*. 2011;56(1):61-72.
65. Nilsestuen JO, Hargett KD. Using ventilator graphics to identify patient-ventilator asynchrony. *Respir Care*. 2005;50(2):202-34; discussion 232-4.
66. Georgopoulos D, Prinianakis G, Kondili E. Bedside waveforms interpretation as a tool to identify patient-ventilator asynchronies. *Intensive Care Med*. 2006;32(1):34-47.
67. Marini JJ, Rodriguez RM, Lamb V. The inspiratory workload of patient-initiated mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134(5):902-9.
68. MacIntyre NR. Patient-ventilator interactions: optimizing conventional ventilation modes. *Respir Care*. 2011;56(1):73-84.
69. Chiumello D, Pelosi P, Croci M, Bigatello LM, Gattinoni L. The effects of pressurization rate on breathing pattern, work of breathing, gas exchange and patient comfort in pressure support ventilation. *Eur Respir J*. 2001;18(1):107-14.
70. Gentile MA. Cycling of the mechanical ventilator breath. *Respir Care*. 2011;56(1):52-60.
71. Chatburn RL, Mireles-Cabodevila E. Closed-loop control of mechanical ventilation: description and classification of targeting schemes. *Respir Care*. 2011;56(1):85-102.
72. Singer BD, Corbridge TC. Pressure modes of invasive mechanical ventilation. *South Medical J*. 2011;104(10):701-9.
73. Kallet RH. Patient-ventilator interaction during acute lung injury, and the role of spontaneous breathing: part 1: respiratory muscle function during critical illness. *Respir Care*. 2011;56(2):181-9.
74. González M, Arroliga AC, Frutos-Vivar F, Raymondos K, Esteban A, Putensen C, et al. Airway pressure release ventilation versus assist-control ventilation: a comparative propensity score and international cohort study. *Intensive Care Med*. 2010;36(5):817-27.
75. Kacmarek RM. Proportional assist ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *Respir Care*. 2011;56(2):140-8; discussion 149-52.
76. Sinderby C, Beck J. Proportional assist ventilation and neurally adjusted ventilatory assist--better approaches to patient ventilator synchrony? *Clin Chest Med*. 2008;29(2):329-42, vii.
77. Lellouche F, Brochard L. Advanced closed loops during mechanical ventilation (PAV, NAVA, ASV, SmartCare). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2009;23(1):81-93.
78. Moerer O. Effort-adapted modes of assisted breathing. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(1):61-9.
79. Al-Hegelan M, MacIntyre NR. Novel modes of mechanical ventilation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(4):499-507.
80. Carvalho CR, Toufen Junior C, Franca SA. Ventilação mecânica: princípios, análise gráfica e modalidades ventilatórias. *J Bras Pneumol*. 2007;33(Supl 2):54-70.
81. Oto J, Imanaka H, Nakataki E, Ono R, Nishimura M. Potential inadequacy of automatic tube compensation

- to decrease inspiratory work load after at least 48 hours of endotracheal tube use in the clinical setting. *Respir Care*. 2012;57(5):697-703.
82. Guttman J, Haberthür C, Mols G, Lichtwarck-Aschoff M. Automatic tube compensation (ATC). *Minerva Anesthesiol*. 2002;68(5):369-77.
 83. Suarez-Sipmann F, Perez Marquez M, Gonzalez Arenas P. Nuevos modos de ventilación: NAVA. *Med Intensiva*. 2008;32(8):398-403.
 84. Iotti GA, Braschi A. Monitorização da mecânica respiratória. São Paulo: Atheneu; 2004.
 85. Shapiro R, Kacmarek RM. Monitoring of the mechanically ventilated patient. In Marini JJ, Slutsky AS. *Physiological basis of ventilatory support*. New York: Taylor & Francis; 1998. p. 709-71.
 86. Vieira SR, Plotnik R, Fialkow L. Monitorização da mecânica respiratória durante a ventilação mecânica. In: Carvalho CR. *Ventilação mecânica*. Vol. 1. Básico. CBMI São Paulo: Atheneu; 2000. Cap. 9, p. 215-52.
 87. Isola AM. Monitorização da função respiratória durante a ventilação mecânica. In: Rea Neto A, Mendes CL, Rezende EA, Dias FS. *Monitorização em UTI*. Rio de Janeiro: Revinter; 2004. Cap 20, p. 149.
 88. Pinheiro BV, Holanda MA. Novas modalidades de ventilação mecânica. In: Carvalho CR. *Ventilação mecânica*. Vol 2. Avançado. CBMI São Paulo: Atheneu; 2000. Cap. 9, p. 311-51.
 89. Lucangelo U, Bernabé F, Blanch L. Respiratory mechanics derived from signals in the ventilator circuit. *Respir Care*. 2005;50(1):55-65; discussion 65-7. Review.
 90. Bigatello LM, Davignon KR, Stelfox HT. Respiratory mechanics and ventilator waveforms in the patient with acute lung injury. *respir care*. 2005;50(2):235-45; discussion 244-5.
 91. de Matos GF, Stanzani F, Passos RH, Fontana MF, Albaladejo R, Caserta RE, et al. How large is the lung recruitability in early acute respiratory distress syndrome: a prospective case series of patients monitored by computed tomography. *Crit Care*. 2012;16(1):R4.
 92. Dev SP, Hillmer MD, Ferri M. Videos in clinical medicine. Arterial puncture for blood gas analysis. *N Engl J Med*. 2011;364(5):e7.
 93. Dooley J, Fegley A. Laboratory monitoring of mechanical ventilation. *Crit Care Clin*. 2007;23(2):135-48, vii. Review.
 94. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Tucci MR, Caramze MP, et al. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(7):791-800.
 95. Costa EL, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Toufen C Jr, Bohm SH, et al. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med*. 2009;35(6):1132-7.
 96. Costa EL, Lima RG, Amato MB. Electrical impedance tomography. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15(1):18-24. Review.
 97. Putensen C, Wrigge H, Zinserling J. Electrical impedance tomography guided ventilation therapy. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(3):344-50.
 98. Leonhardt S, Lachmann B. Electrical impedance tomography: the holy grail of ventilation and perfusion monitoring? *Intensive Care Med*. 2012;38(12):1917-29.
 99. Constantin JM, Grasso S, Chanques G, Aouf S, Futier E, Sebbane M, et al. Lung morphology predicts response to recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2010;38(4):1108-17.
 100. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1775-86.
 101. Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri M, Quintel M, Russo SG, et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(6):578-86.
 102. Lichtenstein D. Should lung ultrasonography be more widely used in the assessment of acute respiratory disease? *Expert Rev Respir Med*. 2010;4(5):533-8.
 103. Dexheimer Neto FL, Dalcin PT, Teixeira C, Beltrami FG. Lung ultrasound in critically ill patients: a new diagnostic tool. *J Bras Pneumol*. 2012;38(2):246-56. Review.
 104. Fraser GL, Prato BS, Riker RR, Berthiaume D, Wilkins ML. Frequency, severity, and treatment of agitation in young versus elderly patients in the ICU. *Pharmacotherapy*. 2000;20(1):75-82.
 105. Rotondi AJ, Chelluri L, Sirio C, Mendelsohn A, Schulz R, Belle S, et al. Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. *Crit Care Med*. 2002;30(4):746-52.
 106. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9678):1874-82.
 107. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, Bratty JR, Takala J; Dexmedetomidine for Long-Term Sedation Investigators. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2012;307(11):1151-60.
 108. Erstad BL, Puntillo K, Gilbert HC, Grap MJ, Li D, Medina J, et al. Pain management principles in the critically ill. *Chest*. 2009;135(4):1075-86.
 109. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, Rocha MG; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. Dexmedetomidine versus midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009;301(5):489-99.
 110. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BR, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R; American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013;41(1):263-306.
 111. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal JM, Perez D, Seghboyan JM, Constantin JM, Courant P, Lefrant JY, Guérin C, Prat G, Morange S, Roch A; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1107-16.
 112. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale:

- validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(10):1338-44.
113. Rikker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med.* 1999;27(7):1325-9.
 114. Mehta S, Burry L, Cook D, Fergusson D, Steinberg M, Granton J, Herridge M, Ferguson N, Devlin J, Tanios M, Dodek P, Fowler R, Burns K, Jacka M, Olafson K, Skrobik Y, Hébert P, Sabri E, Meade M; SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;308(19):1985-92.
 115. Oddo M, Feihl F, Schaller MD, Perret C. Management of mechanical ventilation in acute severe asthma: practical aspects. *Intensive Care Med.* 2006;32(4):501-10.
 116. Lim WJ, Mohammed Akram R, Carson KV, Mysore S, Labiszewski NA, Wedzicha JA, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD004360. Review.
 117. Brenner B, Corbridge T, Kazzi A. Intubation and mechanical ventilation of the asthmatic patient in respiratory failure. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(2 Suppl):S19-28.
 118. Stather DR, Stewart TE. Clinical review: Mechanical ventilation in severe asthma. *Crit Care.* 2005;9(6):581-7.
 119. Brenner B, Corbridge T, Kazzi A. Intubation and mechanical ventilation of the asthmatic patient in respiratory failure. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(4):371-9.
 120. Leatherman JW, McArthur C, Shapiro RS. Effect of prolongation of expiratory time on dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Crit Care Med.* 2004;32(7):1542-5.
 121. Leatherman JW, Ravenscraft SA. Low measured auto-positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation of patients with severe asthma: hidden auto-positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med.* 1996;24(3):541-6.
 122. Saulnier FF, Durocher AV, Deturck RA, Lefèbvre MC, Wattel FE. Respiratory and hemodynamic effects of halothane in status asthmaticus. *Intensive Care Med.* 1990;16(2):104-7.
 123. Peters JI, Stupka JE, Singh H, Rossrucker J, Angel LF, Melo J, et al. Status asthmaticus in the medical intensive care unit: a 30-year experience. *Respir Med.* 2012;106(3):344-8.
 124. Howton JC, Rose J, Duffy S, Zoltanski T, Levitt MA. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ketamine in acute asthma. *Ann Emerg Med.* 1996;27(2):170-5.
 125. Eames WO, Rooke GA, Wu RS, Bishop MJ. Comparison of the effects of etomidate, propofol, and thiopental on respiratory resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology.* 1996;84(6):1307-11.
 126. Wilcox SR, Bittner EA, Elmer J, Seigel TA, Nguyen NT, Dhillon A, et al. Neuromuscular blocking agent administration for emergent tracheal intubation is associated with decreased prevalence of procedure-related complications. *Crit Care Med.* 2012;40(6):1808-13.
 127. Perry JJ, Lee JS, Sillberg VA, Wells GA. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD002788.
 128. Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM, Rietbergen H, Proost JH, Saldien V, et al. Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Anesthesiology.* 2007;106(5):935-43.
 129. Alcoforado L, Brandão S, Rattes C, Brandão D, Lima V, Ferreira Lima G, et al. Evaluation of lung function and deposition of aerosolized bronchodilators carried by heliox associated with positive expiratory pressure in stable asthmatics: a randomized clinical trial. *Respir Med.* 2013;107(8):1178-85.
 130. Iwamoto T, Ikeda K, Nakajima H, Suga M, Kumano K, Hiraguri M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation is indicated for status asthmaticus refractory to maximal conventional therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110(4):300-1.
 131. Jezler S, Holanda MA, Jose A, Franca S. Ventilação mecânica na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) descompensada. *J Brasil Pneumol.* 2007;33(Supl 2):S111-8.
 132. Reddy RM, Guntupalli KK. Review of ventilatory techniques to optimize mechanical ventilation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007;2(4):441-52.
 133. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326(7382):185.
 134. Sethi JM, Siegel MD. Mechanical ventilation in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med.* 2000;21(4):799-818. Review.
 135. Leatherman JW. Mechanical ventilation in obstructive lung disease. *Clin Chest Med.* 1996;17(3):577-90. Review.
 136. García Vicente E, Sandoval Almengor JC, Díaz Caballero LA, Salgado Campo JC. [Invasive mechanical ventilation in COPD and asthma]. *Med Intensiva.* 2011;35(5):288-98. Spanish.
 137. Caramez MP, Borges JB, Tucci MR, Okamoto VN, Carvalho CR, Kacmarek RM, et al. Paradoxical responses to positive end-expiratory pressure in patients with airway obstruction during controlled ventilation. *Crit Care Med.* 2005;33(7):1519-28.
 138. Ranieri VM, Giuliani R, Cinnella G, Pesce C, Brienza N, Ippolito EL, et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilatory failure and controlled mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(1):5-13.
 139. Connors AF Jr, McCaffree DR, Gray BA. Effect of inspiratory flow rate on gas exchange during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1981;124(5):537-43.
 140. Smith TC, Marini JJ. Impact of PEEP on lung mechanics and work of breathing in severe airflow obstruction. *J Appl Physiol* (1985). 1988;65(4):1488-99.
 141. Esteban A, Alía I, Gordo F, Fernández R, Solsona JF, Vallverdú I, et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(2 Pt 1):459-65.
 142. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J.* 2007;29(5):1033-56.
 143. Cordioli RL, Akoumianaki E, Brochard L. Nonconventional ventilation techniques. *Curr Opin Crit Care.* 2013;19(1):31-7. Review.

144. Chiumello D, Polli F, Tallarini F, Chierichetti M, Motta G, Azzari S, et al. Effect of different cycling-off criteria and positive end-expiratory pressure during pressure support ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med.* 2007;35(11):2547-52.
145. Hess DR. Ventilator waveforms and the physiology of pressure support ventilation. *Respir Care.* 2005;50(2):166-86; discussion 183-6.
146. Burns KE, Adhikari NK, Meade MO. A meta-analysis of noninvasive weaning to facilitate liberation from mechanical ventilation. *Can J Anaesth.* 2006;53(3):305-15.
147. Dhand R, Tobin MJ. Inhaled bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(1):3-10.
148. Dhand R, Duarte AG, Jubran A, Jenne JW, Fink JB, Fahey PJ, et al. Dose-response to bronchodilator delivered by metered-dose inhaler in ventilator-supported patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(2 Pt 1):388-93.
149. Hess DR. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Respir Care.* 2013;58(6):950-72. Review.
150. Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet JC. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2001;27(5):812-21.
151. Kurahashi K, Ota S, Nakamura K, Nagashima Y, Yazawa T, Satoh M, et al. Effect of lung-protective ventilation on severe *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia and sepsis in rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004;287(2):L402-10.
152. Eisner MD, Thompson T, Hudson LD, Luce JM, Hayden D, Schoenfeld D, Matthay MA; Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(2):231-6.
153. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44 Suppl 2:S27-72.
154. Savel RH, Yao EC, Gropper MA. Protective effects of low tidal volume ventilation in a rabbit model of *Pseudomonas aeruginosa*-induced acute lung injury. *Crit Care Med.* 2001;29(2):392-8.
155. Nahum A, Hoyt J, Schmitz L, Moody J, Shapiro R, Marini JJ. Effect of mechanical ventilation strategy on dissemination of intratracheally instilled *Escherichia coli* in dogs. *Crit Care Med.* 1997;25(10):1733-43.
156. Wanless S, Aldridge M. Continuous lateral rotation therapy - a review. *Nurs Crit Care.* 2012;17(1):28-35.
157. Anantham D, Jagadesan R, Tiew PE. Clinical review: Independent lung ventilation in critical care. *Crit Care.* 2005;9(6):594-600.
158. Mietto C, Pinciroli R, Patel N, Berra L. Ventilator associated pneumonia: evolving definitions and preventive strategies. *Respir Care.* 2013;58(6):990-1007.
159. Wang F, Bo L, Tang L, Lou J, Wu Y, Chen F, et al. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;72(5):1276-85.
160. Nseir S, Zerimech F, Fournier C, Lubret R, Ramon P, Durocher A, et al. Continuous control of tracheal cuff pressure and microaspiration of gastric contents in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(9):1041-7.
161. Labeau SO, Van de Vyver K, Brusselsaers N, Vogelaers D, Blot SI. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(11):845-54.
162. Silvestri L, van Saene HK. Selective decontamination of the digestive tract: an update of the evidence. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2012;4(1):21-9.
163. Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, Cuthbertson BH; SuDDICU Canadian Study Group. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(4):328-41. Review.
164. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, Veremakis C, Kerr KM, Margolis BD, Craven DE, Roberts PR, Arroliga AC, Hubmayr RD, Restrepo MI, Auger WR, Schinner R; NASCENT Investigation Group. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *JAMA.* 2008;300(7):805-13.
165. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Aramburu JA, Nájera L, et al. Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med.* 2005;33(10):2228-34.
166. Fröhlich S, Murphy N, Doolan A, Ryan O, Boylan J. Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians. *J Crit Care.* 2013;28(5):663-8.
167. Pinheiro BV, Muraoka FS, Assis RV, Lamin R, Pinto SP, Ribeiro PJ Jr, et al. Accuracy of clinical diagnosis of acute respiratory distress syndrome in comparison with autopsy findings. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):423-8.
168. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, Benito S, Epstein SK, Apezteguia C, Nightingale P, Arroliga AC, Tobin MJ; Mechanical Ventilation International Study Group. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA.* 2002;287(3):345-55.
169. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, Raymondos K, Nin N, Hurtado J, Tomacic V, González M, Elizalde J, Nightingale P, Abroug F, Pelosi P, Arabi Y, Moreno R, Jibaja M, D'Empaire G, Sandi F, Matamis D, Montañez AM, Anzueto A; VENTILA Group. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(2):170-7.
170. Frutos-Vivar F, Nin N, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2004;10(1):1-6.
171. Gajic O, Dabbagh O, Park PK, Adesanya A, Chang SY, Hou P, Anderson H 3rd, Hoth JJ, Mikkelsen ME, Gentile NT, Gong MN, Talmor D, Bajwa E, Watkins TR, Festic E, Yilmaz M, Iscimen R, Kaufman DA, Esper AM, Sadikot R, Douglas J, Sevransky J, Malinchoc M; U.S. Critical Illness and Injury Trials Group: Lung Injury Prevention Study Investigators (USCIITG-LIPS). Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):462-70.
172. Mikkelsen ME, Shah CV, Meyer NJ, Gaijeski DF, Lyon S, Miltiades AN, et al. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in patients presenting to the emergency department with severe sepsis. *Shock.* 2013;40(5):375-81.

173. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33.
174. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1311-8.
175. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
176. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(2):160-6.
177. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228.
178. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(4):327-36.
179. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE; Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):637-45.
180. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L; Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):646-55.
181. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(9):865-73.
182. Huh JW, Jung H, Choi HS, Hong SB, Lim CM, Koh Y. Efficacy of positive end-expiratory pressure titration after the alveolar recruitment manoeuvre in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2009;13(1):R22.
183. Suarez-Sipmann F, Bohm SH. Recruit the lung before titrating the right positive end-expiratory pressure to protect it. *Crit Care*. 2009;13(3):134.
184. Girgis K, Hamed H, Khater Y, Kacmarek RM. A decremental PEEP trial identifies the PEEP level that maintains oxygenation after lung recruitment. *Respir Care*. 2006;51(10):1132-9.
185. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L; PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-68.
186. Boissier F, Katsahian S, Razazi K, Thille AW, Roche-Campo F, Leon R, et al. Prevalence and prognosis of cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2013;39(10):1725-33.
187. Barbas CS, Matos GF, Amato MB, Carvalho CR. Goal-oriented respiratory management for critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Res Pract*. 2012;2012:952168.
188. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, Zhou Q, Matte A, Walter SD, Lamontagne F, Granton JT, Arabi YM, Arroliga AC, Stewart TE, Slutsky AS, Meade MO; OSCILLATE Trial Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(9):795-805.
189. Sud S, Sud M, Friedrich JO, Meade MO, Ferguson ND, Wunsch H, et al. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c2327.
190. Abroug F, Ouannes-Besbes L, Dachraoui F, Ouannes I, Brochard L. An updated study-level meta-analysis of randomised controlled trials on proning in ARDS and acute lung injury. *Crit Care*. 2011;15(1):R6.
191. Messerole E, Peine P, Wittkopp S, Marini JJ, Albert RK. The pragmatics of prone positioning. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(10):1359-63.
192. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D; CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1351-63.
193. Bein T, Weber F, Philipp A, Prasser C, Pfeifer M, Schmid FX, et al. A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1372-7.
194. Germann P, Braschi A, Della Rocca G, Dinh-Xuan AT, Falke K, Frostell C, et al. Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations. *Intensive Care Med*. 2005;31(8):1029-41.
195. Hurford WE, Cheifetz IM. Respiratory controversies in the critical care setting. Should heliox be used for mechanically ventilated patients? *Respir Care*. 2007;52(5):582-91; discussion 591-4.
196. Kallet RH. Adjunct therapies during mechanical ventilation: airway clearance techniques, therapeutic aerosols, and gases. *Respir Care*. 2013;58(6):1053-73.
197. Hoffman LA, Miro AM, Tasota FJ, Delgado E, Zullo TG, Lutz J, et al. Tracheal gas insufflation. Limits of efficacy in adults with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2 Pt 1):387-92.

Sobre os autores

Grupo de trabalho AMIB e SBPT

Grupo de trabalho AMIB e SBPT (em ordem alfabética): Alexandre Biasi Cavalcanti, Alexandre Marini Ísola, Ana Maria Casati Gama, Antonio Carlos Magalhães Duarte, Arthur Vianna, Ary Serpa Neto, Augusto Manoel de Carvalho Farias, Bruno de Arruda Bravim, Bruno do Valle Pinheiro, Bruno Franco Mazza, Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho, Carlos Toufen Júnior, Carmen Sílvia Valente Barbas, Cid Marcos Nascimento David, Corine Taniguchi, Débora Dutra da Silveira Mazza, Desanka Dragosavac, Diogo Oliveira Toledo, Eduardo Leite Costa, Eliana Bernardete Caser, Eliezer Silva, Fabio Ferreira Amorim, Felipe Saddy, Filomena Regina Barbosa Gomes Galas, Gisele Sampaio Silva, Gustavo Faissol Janot de Matos, João Claudio Emmerich, Jorge Luis dos Santos Valiatti, José Mario Meira Teles, Josué Almeida Victorino, Juliana Carvalho Ferreira, Luciana Passuello do Vale Prodomo, Ludhmila Abrahão Hajjar, Luiz Cláudio Martins, Luiz Marcelo Sá Malbouisson, Mara Ambrosina de Oliveira Vargas, Marcelo Alcântara Holanda, Marcelo Brito Passos Amato, Marcelo Park, Marcia Jacomelli, Marco Antonio Soares Reis, Marcos Tavares, Marta Cristina Paulette Damasceno, Moyzes Pinto Coelho Duarte Damasceno, Murillo Santucci César Assunção, Nazah Cherif Mohamad Youssef, Octavio Messeder, Paulo José Zimmermann Teixeira, Pedro Caruso, Péricles Almeida Delfino Duarte, Raquel Caserta Eid, Ricardo Goulart Rodrigues, Rodrigo Francisco de Jesus, Ronaldo Adib Kairalla, Sandra Justino, Sérgio Nogueira Nemer, Simone Barbosa Romero, Verônica Moreira Amado

Conflitos de interesse individuais

Carmen Sílvia Valente Barbas - Declara ter recebido honorário por aulas ministradas pelas empresas Covidien e Mindray. Alexandre Marini Ísola - Declara ter recebido honorário por aulas ministradas pelas empresas Covidien e Mindray. Augusto Manoel de Carvalho Farias - Declara recebimento de verba para estudo CAPTIVATE pela empresa NOVARTIS e custeio para comparecer a Congresso da AMIB pelas empresas Expressa e Sanofi-Aventis. Ana Maria Casati Gama - Declara ter recebido verba de apoio da empresa Boehringer por ministrar aula e para ir a Congresso da ATS em 2014. Arthur Oswaldo de Abreu Vianna - Declara recebimento de verba de apoio para participar de congressos de Medicina Intensiva da empresa E. Tamussino. Carlos Roberto Ribeiro Carvalho - Declara ter participação na empresa TIMPEL. Corine Taniguchi - Declara ter recebido honorários por uma palestra sobre pneumonia associada à ventilação mecânica pela empresa Covidien e duas aulas sobre desmame automático da ventilação mecânica pela empresa Draeger. Diogo Oliveira Toledo - Declara recebimento de honorários das empresas Danone e Nestlé por aulas ministradas. Gustavo Faissol Janot de Matos - Declara ter recebido auxílio financeiro da Empresa Edwards Lifescience por aula para treinamento de funcionários da empresa. Jorge Luis Valiatti - Declara ter recebido honorários da empresa Intermed do Brasil para consultoria e treinamentos durante os anos de 2005 a 2012. José Mario Meira Teles - Declara recebimento de honorários para ministrar aulas pela empresa Hospira. Juliana Carvalho Ferreira - Declara recebimento de verba para a Instituição que trabalha. Marcelo Brito Passos Amato - Declara que seu Laboratório (LIM-09 da FMUSP) tem recebido verbas de fomento à pesquisa nos últimos 5 anos das seguintes empresas: a) Covidien de 2012-2014 (para realização de estudos experimentais e simulações sobre sincronia paciente-ventilador), b) Dixtal Biomédica/Philips de 2009-2013 (para realização de estudos experimentais sobre Tomografia por Impedância Elétrica), c) Timpel S.A. de 2013-2014 (para realização de estudos experimentais sobre Tomografia por Impedância Elétrica). Marcelo Alcântara Holanda - Declara ser idealizador e sócio proprietário da plataforma e do simulador virtual XLung para ensino da Ventilação Mecânica. Marcelo Park - Declara que recebeu financiamento para palestras sobre ECMO das empresas Maquet e Nipro. Murillo Santucci César Assunção - Declara ter recebido honorários para aulas das seguintes indústrias: Edwards Lifescience, Eli Lilly, Pfizer, Astrazeneca, Roche, Thermo- Fisher, Astellas, Novartis, Baxter e; verbas e monitores para estudos de Edwards Lifescience, Dixtal-Philips, Masimo e Eli Lilly. Alexandre Biasi Cavalcanti, Antonio Duarte, Ary Serpa Neto, Bruno Bravin, Bruno do Valle Pinheiro, Bruno Franco Mazza, Carlos Toufen, Cid Marcos David, Débora Dutra da Silveira Mazza, Desanka Dragosavac, Eduardo Leite, Eliana Caser, Eliezer Silva, Fabio Amorim, Felipe Saddy, Filomena Galas, Gisele Sampaio, João Claudio Emmerich, Josué Victorino, Luciana Prodomo, Ludhmila Abrahão Hajjar, Luis Claudio Martins, Luis Marcelo Malbouisson, Mara Ambrosina Vargas, Marco Antonio Soares Reis, Marcia Jacomelli, Marcos Soares Tavares, Marta Cristina Paulette Damasceno, Moyzes Pinto Coelho Duarte Damasceno, Nazah Youssef, Paulo José Zimmermann, Pedro Caruso, Péricles Almeida Delfino Duarte, Octavio Messeder, Raquel Caserta Eid, Ricardo Goulart Rodrigues, Rodrigo Francisco de Jesus, Ronaldo Adib Kairalla, Sandra Justino, Sergio Nemer, Simone Barbosa Romero e Verônica Amado - Negaram conflitos de interesse.

Fatores de risco de morte em pacientes portadores de asma grave*

Risk factors for death in patients with severe asthma

Andréia Guedes Oliva Fernandes, Carolina Souza-Machado, Renata Conceição Pereira Coelho, Priscila Abreu Franco, Renata Miranda Esquivel, Adelmir Souza-Machado, Álvaro Augusto Cruz

Resumo

Objetivo: Identificar os fatores de risco para morte em pacientes com asma grave. **Métodos:** Estudo caso-controle aninhado a uma coorte de pacientes acompanhados no Ambulatório Central de Referência do Programa para o Controle da Asma na Bahia, em Salvador (BA). No período entre dezembro de 2002 e dezembro de 2010, foram selecionados todos os pacientes com asma grave que foram a óbito e pacientes asmáticos graves vivos como controles na relação 1:4. As informações foram coletadas nos prontuários do serviço e complementadas por meio de visitas domiciliares e atestados de óbitos. **Resultados:** Foram selecionados 58 óbitos e 232 controles. Os óbitos, na sua maioria, foram atribuídos a causas respiratórias e ocorreram dentro de uma unidade de saúde. Idade avançada, inatividade laboral, presença de rinite, sintomas de doença do refluxo gastroesofágico, tempo prolongado de doença e obstrução ao fluxo aéreo persistente foram aspectos comuns em ambos os grupos. A análise multivariada mostrou que o gênero masculino, VEF₁ pré-broncodilatador < 60% do previsto e a ausência de controle dos sintomas da asma foram fatores de risco significativamente e independentemente associados à mortalidade nessa amostra de asmáticos graves. **Conclusões:** Nesta coorte ambulatorial de pacientes com asma grave, os óbitos ocorreram predominantemente por causas respiratórias em unidades de saúde. A falta de controle da asma e o gênero masculino foram os fatores de risco para óbito.

Descritores: Asma/mortalidade; Asma/terapia; Fatores de risco.

Abstract

Objective: To identify risk factors for death among patients with severe asthma. **Methods:** This was a nested case-control study. Among the patients with severe asthma treated between December of 2002 and December of 2010 at the Central Referral Outpatient Clinic of the Bahia State Asthma Control Program, in the city of Salvador, Brazil, we selected all those who died, as well as selecting other patients with severe asthma to be used as controls (at a ratio of 1:4). Data were collected from the medical charts of the patients, home visit reports, and death certificates. **Results:** We selected 58 cases of deaths and 232 control cases. Most of the deaths were attributed to respiratory causes and occurred within a health care facility. Advanced age, unemployment, rhinitis, symptoms of gastroesophageal reflux disease, long-standing asthma, and persistent airflow obstruction were common features in both groups. Multivariate analysis showed that male gender, FEV₁ pre-bronchodilator < 60% of predicted, and the lack of control of asthma symptoms were significantly and independently associated with mortality in this sample of patients with severe asthma. **Conclusions:** In this cohort of outpatients with severe asthma, the deaths occurred predominantly due to respiratory causes and within a health care facility. Lack of asthma control and male gender were risk factors for mortality.

Keywords: Asthma/mortality; Asthma/therapy; Risk factors.

Introdução

A asma é uma doença respiratória crônica comum que causa substanciais impactos na morbidade e mortalidade da população mundial. Estima-se que 10% dos asmáticos apresentam a forma grave da doença, causando impactos econômicos e sociais negativos e resultando

*Trabalho realizado no Programa para o Controle da Asma na Bahia – ProAR –Salvador (BA) Brasil.

Endereço para correspondência: Andréia Guedes Oliva Fernandes. Programa para Controle da Asma na Bahia (ProAR), Centro de Saúde Carlos Gomes, Rua Carlos Gomes, 270, 7 andar, CEP 40060-330, Salvador, BA, Brasil.

Tel. 55 71 3321-8467. E-mail: andreiaгуedeseufa@hotmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB), Edital PRONEX 2009.

Recebido para publicação em 16/3/2014. Aprovado, após revisão, em 2/7/2014.

em um ônus desproporcional na utilização dos serviços de saúde, na redução da qualidade de vida e no sofrimento humano imensurável devido à asfixia recorrente.^(1,2)

A mortalidade por asma não progride em paralelo com sua prevalência.⁽¹⁾ Tem sido observado que os países que apresentaram uma redução ou estabilização das mortes por asma foram aqueles que adotaram algumas estratégias voltadas para o controle da doença, tais como: i) diagnóstico precoce^(3,4); ii) disponibilidade de tratamento na atenção básica⁽⁴⁻⁶⁾; iii) fácil acesso aos serviços de saúde^(5,7); iv) atividades educativas direcionadas para o controle da enfermidade^(3,4); e v) capacitação adequada dos profissionais de saúde.⁽³⁾

O melhor entendimento dos fatores associados aos óbitos por asma permitirá uma melhor definição das estratégias preventivas para evitar eventos fatais.⁽⁸⁾ Os fatores de risco atribuídos às mortes por asma são os seguintes: a maior gravidade da doença^(7,9); a descontinuidade dos cuidados médicos^(8,10); situações socioeconômicas e psicossociais adversas^(7,9,11); e a conduta frente à doença (falta de acesso a terapia eficaz, má adesão à terapêutica e manejo inadequado da asma).

O objetivo do presente estudo foi identificar os fatores associados à mortalidade entre asmáticos graves em uma coorte ambulatorial com quase 10 anos de seguimento no Programa para o Controle da Asma na Bahia (ProAR), na cidade de Salvador (BA).⁽¹²⁾

Métodos

Desenho, amostra e local do estudo

Estudo de caso-controle aninhado a uma coorte, constituído por uma amostra de 58 óbitos ocorridos entre asmáticos graves e 232 controles vivos acompanhados na Central de Referência do ProAR no período entre dezembro de 2002 e dezembro de 2010. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa institucional.

O ProAR tem como meta prioritária coordenar as ações de prevenção e assistência a pacientes com asma grave no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Os pacientes em acompanhamento pelo serviço, trimestralmente, têm acesso ao fornecimento de medicações gratuitas, consultas com uma equipe de saúde multidisciplinar e capacitada e sessões educativas em asma. As

ações objetivam a obtenção e a manutenção do controle da asma.⁽¹³⁾

O diagnóstico e a classificação da gravidade da asma foram realizados por meio do levantamento dos sintomas e da medida do PFE realizado por um pneumologista no momento da admissão no serviço, seguindo os critérios da *Global Initiative for Asthma*.⁽¹⁴⁾ O controle da doença, por sua vez, foi obtido mediante a aplicação do *Asthma Control Questionnaire* com seis questões. Esse questionário inclui a avaliação de sintomas de asma e de uso de broncodilatadores de alívio nos últimos sete dias. Esse instrumento foi validado para língua portuguesa no nosso serviço e, naquele estudo, escores $\geq 1,5$ foram aqueles que apresentaram melhor acurácia para identificar asma não controlada.⁽¹⁵⁾

Identificação dos casos

Foram avaliados todos os registros de pacientes admitidos no ProAR, clinicamente diagnosticados como portadores de asma grave, que estavam em acompanhamento por uma equipe multiprofissional e em utilização de corticosteroide inalatório regularmente por, pelo menos, 3 meses e que progrediram para o óbito no período do estudo.

Os casos de óbitos foram identificados a partir dos registros em prontuários do ProAR para o período estudado. O registro é feito mediante o contato dos familiares com o serviço para informar sobre a ocorrência do óbito ou mediante a busca ativa daqueles pacientes que estivessem sem comparecer ao serviço por um período igual ou superior a 6 meses.

Foram identificados 62 óbitos, dos quais não foi possível obter informações completas em prontuário em 8 casos. Realizou-se, então, a visita domiciliar para esclarecimentos e busca das certidões de óbitos pendentes. Os resultados foram os seguintes: houve confirmação do óbito por familiares e vizinhos em 4 casos e, nos outros 4 casos, houve a impossibilidade de acesso às residências dos casos por estarem localizadas em áreas consideradas como de alto risco para crimes pelas comunidades vizinhas, sendo os pesquisadores desaconselhados a tentarem visitas aos domicílios.

As cópias dos atestados de óbitos foram arquivadas nos prontuários médicos dos pacientes. Para pacientes que não tinham uma cópia da declaração do óbito registrada, elaborou-se um ofício com a solicitação das respectivas informações

(data, hora, local, causa básica e associada do óbito) direcionada à Diretoria de Informação em Saúde da Secretaria de Saúde da Bahia e à Subcoordenação de Informações em Saúde da Secretaria Municipal de Saúde de Salvador (BA).

Identificação dos controles

Asmáticos graves vivos foram selecionados aleatoriamente através do programa Microsoft Excel 2010 a partir de um banco de dados de prontuários existente no ProAR.

Extração dos dados

O grupo caso foi estratificado conforme as seguintes faixas etárias: 10-30 anos, 31-50 anos e acima de 50 anos. Cada controle sorteado foi alocado para o estrato correspondente à sua idade e posteriormente pareado pelo ano da última consulta em relação ao óbito. Para cada caso foram identificados 4 controles.

Os dados foram coletados a partir das informações obtidas durante as visitas domiciliares, nos atestados de óbitos e nos prontuários do serviço, constituídos por impressos estruturados obedecendo à seguinte organização: (a) ficha de acompanhamento da história clínica do paciente desde a última consulta; (b) consultas realizadas pelas equipes de enfermagem, equipe médica, psicólogos e assistentes sociais; (c) ficha de admissão do paciente ao serviço; (d) cópia dos exames realizados pelo paciente; e (e) registro de dispensação dos medicamentos realizados pela farmácia. O prontuário foi preenchido sistematicamente a cada consulta de rotina, realizada trimestralmente.

As variáveis analisadas foram as seguintes: sociodemográficas (idade, gênero, estado ocupacional, nível educacional e naturalidade); clínicas (tempo de admissão no programa, história de hospitalizações, visitas as salas de emergência, número de pulsos de corticoide oral (> 3 dias), número de exacerbações da asma, duração da doença e estado do controle dos sintomas da asma na última avaliação no ProAR); antecedentes familiares (história de asma na família); tabagismo; resultados dos exames (prova de função pulmonar e teste para diagnóstico de alergia); registros de dispensação da farmácia e de adesão ao tratamento; e informações sobre o óbito (data, hora, local e causas primárias e secundárias associadas ao óbito).

Análise estatística

Os dados coletados foram analisados através do Statistical Package for the Social Sciences, versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). As variáveis categóricas foram analisadas conforme a sua frequência absoluta simples e em proporção. As variáveis contínuas foram analisadas através de média, mediana, desvio-padrão e amplitude interquartilica.

Após a realização do teste de Kolmogorov-Smirnov para a avaliação da normalidade da distribuição dos dados, foi realizada a análise bivariada através dos testes do qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher (variáveis categóricas) e os testes de Shapiro-Wilk ou U de Mann-Whitney (variáveis contínuas). Os fatores associados aos óbitos por asma com nível descritivo inferior a 0,05 ($p < 0,05$) foram considerados significativos e inseridos no modelo de regressão logística múltipla.

Resultados

Entre os 58 óbitos com dados disponíveis para avaliação, observou-se que 25 (43,1%) das mortes ocorreram no período diurno (6-18 h). Entre as causas registradas nos atestados de óbito, houve predominância das causas respiratórias, em 35 casos (60,3%), sendo decorrentes de insuficiência respiratória não especificada, em 12 (34,3%), e de crise asmática, em 6 (17,1%). Causas cardiovasculares e causas ligadas ao aparelho digestivo também foram registradas em proporções consideráveis (Tabela 1).

Quanto à caracterização sociodemográfica, os pacientes de ambos os grupos, na sua maioria, apresentavam inatividade laboral e eram naturais do interior do estado da Bahia (Tabela 2). Na análise das características clínicas (Tabela 3), observou-se que o grupo caso apresentava menor tempo de acompanhamento no ambulatório do ProAR, assim como menor proporção de asma controlada e de adesão ao tratamento regular.

Os parâmetros da função pulmonar estão descritos na Tabela 4. Pode-se observar que o grupo caso, na última avaliação antes do óbito, apresentou VEF₁ mais reduzido e menor reversibilidade com broncodilatador de curta ação, em comparação ao grupo controle.

Na análise bivariada (Tabela 5), observaram-se diferenças significativas entre os casos (óbitos) e os controles asmáticos graves vivos. Houve uma

Tabela 1 – Caracterização geral de 58 pacientes com asma grave que foram a óbito da coorte do Ambulatório Central de Referência do Programa para o Controle da Asma na Bahia entre 2002 e 2010.^a

| Características | Casos óbitos |
|--------------------------------------|--------------|
| Causa do óbito | |
| Respiratória | 35 (60,3) |
| Cardiovascular | 8 (13,8) |
| Ligada ao aparelho digestivo | 4 (6,9) |
| Outras causas | 9 (15,5) |
| Sem informação | 2 (3,5) |
| Local do óbito | |
| Hospital | 37 (63,8) |
| Pronto-socorro ou pronto-atendimento | 4 (6,9) |
| Ambulatório | 4 (6,9) |
| Unidade sem especificação | 5 (8,7) |
| Residência | 2 (3,4) |
| Via pública | 2 (3,4) |
| Sem informação | 4 (6,9) |

^aValores expressos em n (%).

Tabela 2 – Características sociodemográficas dos 58 pacientes com asma grave que foram a óbito e dos 232 controles vivos com asma grave acompanhados no Programa para o Controle da Asma na Bahia entre 2002 e 2010.^a

| Características | Casos óbitos | Controles vivos |
|--------------------|--------------|-----------------|
| Idade ^b | 62,2 ± 16,4 | 57,3 ± 14,0 |
| Gênero | | |
| Masculino | 33 (56,9) | 47 (20,3) |
| Feminino | 25 (43,1) | 185 (79,7) |
| Nível educacional | | |
| Não alfabetizado | 10 (17,2) | 35 (15,1) |
| Ensino fundamental | 17 (29,3) | 111 (47,8) |
| Ensino médio | 10 (17,2) | 52 (22,4) |
| Ensino superior | 1 (1,8) | 11 (4,7) |
| Sem informação | 20 (34,5) | 23 (10,0) |
| Estado ocupacional | | |
| Inativo | 40 (69,0) | 153 (65,9) |
| Ativo | 14 (24,1) | 67 (28,9) |
| Sem informação | 4 (6,9) | 12 (5,2) |
| Naturalidade | | |
| Capital | 22 (37,9) | 91 (39,2) |
| Interior | 32 (55,2) | 122 (52,6) |
| Sem informação | 4 (6,9) | 19 (8,2) |

^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em média ± dp.

correlação entre mortalidade e idade. A maioria das mortes ocorreu entre indivíduos com mais de 50 anos. Além disso, grande parte das mortes ocorreu em pacientes do gênero masculino, em 33 casos (56,9%). O grupo caso apresentou menor

Tabela 3 – Características clínicas dos 58 pacientes com asma grave que foram a óbito e dos 232 controles vivos com asma grave acompanhados no Programa para o Controle da Asma na Bahia (ProAR) entre 2002 e 2010.^a

| Características clínicas | Casos óbitos | Controles vivos |
|---|----------------|-----------------|
| Tempo de acompanhamento no ProAR, anos ^b | 2 ± 2 | 6 ± 2 |
| Asma controlada ^c | 9 (15,5) | 126 (54,3) |
| Uso regular da medicação de controle ^c | 35 (60,3) | 205 (88,4) |
| Presença de exacerbação ^c | 14 (24,1) | 19 (8,2) |
| Número de idas à emergência ^{c,d} | 3,0 (2,0-10,0) | 2,0 (1,0-5,0) |
| História de internação ^c | 6 (10,3) | 24 (10,3) |
| Ciclos de corticoide oral ^{c,d} | 2,0 (1,0-4,0) | 1,0 (1,0-2,0) |
| Ausência no trabalho/escola ^c | 1 (1,7) | 13 (5,6) |
| Nunca fumou ^c | 22 (37,9) | 145 (62,5) |
| História familiar de asma ^c | 28 (48,3) | 138 (59,5) |
| Duração da asma, anos ^{d,e} | 30 (10-50) | 24 (10-40) |
| Teste alérgico positivo ^c | 17 (29,3) | 109 (47,0) |
| Uso de corticoide inalatório em dispositivo onde não há combinação ^c | 23 (39,7) | 100 (43,1) |
| Uso de broncodilatador de longa ação associado com corticoide inalatório ^c | 51 (87,9) | 225 (97,0) |
| Uso de broncodilatador de curta ação ^c | 39 (67,2) | 166 (71,6) |

^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em média ± dp. ^cInformação do último ano em relação ao óbito. ^dValores expressos em mediana (amplitude interquartilica). ^eInformação obtida durante a consulta de admissão ao serviço.

proporção de asma controlada e menor adesão ao tratamento regular.

As variáveis significativamente associadas à mortalidade entre asmáticos graves foram incluídas na análise multivariada (Tabela 5). A ausência do controle da asma permaneceu como um fator de risco relacionado ao óbito tanto na análise por todas as causas de óbitos, como na análise por causas respiratórias.

Discussão

No presente estudo, observou-se que os óbitos entre asmáticos graves ocorreram

principalmente por asfixia, sendo crise asmática e insuficiência respiratória as principais causas registradas nos atestados de óbito. Em sua maioria, os óbitos ocorreram em serviços de saúde, predominantemente em hospitais. O risco de morte foi mais elevado para homens, para pacientes em tratamento irregular da asma e para pacientes com asma grave não controlada.

O principal objetivo do tratamento da asma é a obtenção do controle dos sintomas e a redução de riscos futuros decorrentes da doença.⁽¹⁴⁾ O controle da asma pode ser obtido através do uso adequado de medicamentos em tratamento

contínuo. A ausência de controle dos sintomas da asma pode resultar em exacerbações e em hospitalizações, e supõe-se estar associada a desfechos fatais.⁽²⁾

Óbitos por asma são na maioria das vezes evitáveis, já que são eventos decorrentes do controle inadequado da doença e relacionados aos seguintes fatores adicionais: falhas na identificação da gravidade das crises e na prescrição da terapêutica apropriada; inexistência de um plano de ação escrito; tratamento emergencial inadequado; retardo nas internações; e dificuldade de acesso a cuidados de saúde, medicamentos essenciais e profissionais de saúde.⁽¹⁶⁾

A ausência de controle da asma pode ser um fator de risco associado ao óbito entre asmáticos graves. De forma geral, além da própria gravidade da doença, a negação ou subestimação da doença pelo paciente, a falta de utilização ou a utilização incorreta das medicações antiasmáticas, a presença de comorbidades e a má percepção da obstrução brônquica podem influenciar no controle dos sintomas da asma.^(17,18)

O ProAR é um projeto de assistência, ensino e pesquisa constituído por uma equipe multiprofissional capacitada na prestação de um atendimento global ao portador de asma grave no âmbito do SUS.⁽¹³⁾

Tabela 4 - Caracterização da função pulmonar dos 58 pacientes com asma grave que foram a óbito e dos 232 controles vivos com asma grave acompanhados no Programa para o Controle da Asma na Bahia (ProAR) entre 2002 e 2010.^a

| Características da função pulmonar | Casos óbitos | Controles vivos |
|--|---------------|-----------------|
| VEF ₁ pré-BD > 60% | 7 (12,1) | 114 (49,1) |
| % CVF pós-BD ^b | 69,65 ± 24,03 | 84,39 ± 17,35 |
| % VEF ₁ pré-BD ^b | 43,36 ± 17,33 | 60,22 ± 19,66 |
| % VEF ₁ pós-BD ^b | 48,02 ± 19,53 | 67,62 ± 19,82 |

BD: broncodilatador. ^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em média ± dp.

Tabela 5 - Análises bivariadas e multivariadas de fatores potencialmente associados à mortalidade entre asmáticos graves.

| Fatores | Análise bivariada | | | Análise multivariada | | | | |
|--|--|-------------------------------|-------|----------------------|---------|-------|--------------|---------|
| | Óbitos por todas as causas (n = 58) | Causas respiratórias (n = 35) | OR | IC95% | p | OR | IC95% | p |
| Idade > 50 anos | | | 1,025 | 1,003-1,048 | 0,025 | 1,001 | 0,994-1,009 | 0,781 |
| Gênero masculino | | | 5,196 | 2,824-9,564 | < 0,001 | 5,392 | 2,373-12,254 | < 0,001 |
| Uso irregular da medicação de controle no último ano | | | 2,547 | 1,117-5,808 | 0,026 | 0,963 | 0,303-3,058 | 0,963 |
| Asma não controlada no último ano | | | 5,338 | 2,443-11,665 | < 0,001 | 2,796 | 1,135-6,890 | 0,025 |
| VEF ₁ pré-broncodilatador > 60% do previsto | | | 0,953 | 0,934-0,972 | < 0,001 | 0,176 | 0,057-0,539 | 0,002 |
| | Gênero masculino | | 3,850 | 1,782-8,314 | 0,001 | 4,550 | 1,499-13,814 | 0,007 |
| | Asma não controlada no último ano | | 8,089 | 2,850-22,955 | < 0,001 | 3,448 | 1,035-11,487 | 0,044 |
| | Exacerbação da asma no último ano | | 0,162 | 0,061-0,427 | < 0,001 | 0,316 | 0,089 -1,115 | 0,073 |
| | VEF ₁ pré-broncodilatador > 60% do previsto | | 0,949 | 0,925-0,974 | < 0,001 | 0,322 | 0,081-1,279 | 0,107 |

O ProAR tem como uma das suas metas fornecer regularmente medicamentos gratuitos aos portadores de asma persistente grave para a obtenção e a manutenção do controle da doença. Os pacientes em acompanhamento pelo serviço recebem orientações e são supervisionados quanto à utilização da medicação inalatória.⁽¹³⁾ Foi evidenciado pela análise bivariada, em relação a todas as causas de óbitos, que aqueles que não utilizavam regularmente a medicação de controle apresentavam um risco aumentado em mais de duas vezes de evoluir ao óbito. Entretanto, essa associação perdeu a significância estatística na análise multivariada.

Alguns fatores preditores para a má adesão ao tratamento foram identificados entre os pacientes acompanhados pelo serviço em um estudo prévio,⁽¹⁹⁾ tais como a presença de eventos adversos, a distância da residência/local de trabalho da unidade de atendimento, a dificuldade de transporte e o intervalo posológico nas prescrições com doses múltiplas. A falta de adesão ao tratamento regular, a redução precipitada da dose do corticoide inalatório, a falta de cuidado com o controle ambiental e a existência de comorbidades podem estar relacionadas com a falta de controle da asma.⁽¹⁹⁾ Outro fator identificado no ProAR que está associado ao controle dos sintomas é a utilização da técnica inalatória adequada. A técnica de inalação incorreta é um dos fatores que podem dificultar o controle da asma e deve ser avaliada pela equipe multiprofissional regularmente.⁽²⁰⁾

O tempo de acompanhamento no serviço é outro fator que pode estar relacionado com a dificuldade na obtenção do controle da asma. Em muitos casos, é preciso algum tempo para que o controle da asma seja obtido com o tratamento. No presente estudo, foi constatada uma proporção de 15,5% de asma controlada no último ano entre os casos de óbitos. Apesar de esse subgrupo de pacientes ter acesso a uma equipe multidisciplinar capacitada e especializada e utilizar corticoides inalatórios em doses elevadas, combinados a β_2 -agonistas de longa duração e/ou outros medicamentos antiasmáticos, ainda assim esse subgrupo evoluiu desfavoravelmente para o óbito.

Identificou-se que a maioria dos óbitos ocorreu em hospitais (63,8%), corroborando resultados de outros autores no Brasil.⁽²¹⁾ Identificou-se que 44,6% dos óbitos do presente estudo foram atribuídos à asfixia. As mortes por asma

e insuficiência respiratória, principais causas de óbitos no presente estudo, podem estar relacionadas à incapacidade no reconhecimento da gravidade da exacerbação da doença, à falta de seguimento do plano de ação prescrito e ao retardo no tratamento.

Uma parcela dos óbitos relacionados à asma é decorrente de exacerbações graves e fulminantes; as razões pelas quais os pacientes asmáticos morrem em hospitais no nosso meio ainda não estão esclarecidas. Características da própria obstrução das vias aéreas, infecções e comorbidades podem contribuir para isso. Em unidades de emergência, a evolução desfavorável está associada ao retardo na intervenção terapêutica, à dificuldade no reconhecimento dos sinais de alerta para uma exacerbação da asma e à ausência de protocolos simplificados de ação.⁽¹⁶⁾ A má percepção da gravidade da obstrução brônquica é outra causa subjacente de exacerbações fatais em asmáticos. Asmáticos com má percepção de sua doença têm maior risco de subestimá-la e de receber tratamento insuficiente.^(17,22)

A asma continua a ser negligenciada por governantes, profissionais de saúde e pacientes. Esforços governamentais para oferecer políticas públicas eficientes e acesso equânime para o tratamento da asma podem concorrer para redução da morbidade e mortalidade pela doença. No Brasil, ainda não foi implementado um plano de abrangência nacional para o controle da asma. Observam-se iniciativas isoladas e bem sucedidas, a exemplo do ProAR, o qual tem por objetivo integrar ações de prevenção e assistência aos pacientes com asma grave no âmbito do SUS na Bahia, objetivando assegurar o fornecimento de medicamentos antiasmáticos, o acompanhamento por uma equipe multiprofissional e o oferecimento de atividades educativas a fim de obter e manter o controle da doença.⁽¹³⁾

Na presente amostra, ser do gênero masculino foi um fator de risco para a ocorrência das mortes. Fatores relacionados à procura pelos serviços de saúde, à aderência ao tratamento em portadores de doença crônica, à existência e a maior gravidade de comorbidades nos homens podem explicitar o efeito protetor no gênero feminino.^(21,23) Mulheres buscam com maior frequência os serviços de saúde, ao contrário dos homens, que tendem a recorrer às unidades apenas em casos graves.^(24,25)

A asma é uma enfermidade inflamatória crônica que pode evoluir com remodelamento brônquico imperfeito e destruição das vias aéreas e do parênquima com perda progressiva da função pulmonar, sendo agravada pela duração da asma e pela idade do paciente.⁽²⁶⁾ O risco de mortalidade por asma aumenta com a idade.^(6,9) No presente estudo, foi encontrada uma leve associação entre idade avançada e morte por todas as causas na análise bivariada. Todavia, essa associação desapareceu na análise multivariada. Os óbitos, na sua maioria, ocorreram em indivíduos com idade acima de 50 anos, que apresentavam tempo prolongado de doença e pior função pulmonar.

Indicadores de limitação ao fluxo aéreo constituem-se em fortes preditores de mortalidade entre asmáticos.^(27,28) Medidas objetivas da função pulmonar, tais como PFE e VEF₁, são úteis como preditoras para a admissão hospitalar em pacientes asmáticos.⁽²⁹⁾ Os indivíduos do estudo que evoluíram para o óbito apresentaram pior função pulmonar. Existe também uma associação entre o declínio do VEF₁ e a mortalidade por asma.^(7,30) Os pacientes asmáticos graves estudados com melhor VEF₁ apresentaram menor risco de morte. Um menor tempo de acompanhamento no ProAR pode ter limitado o potencial de ganho de função pulmonar no grupo dos pacientes que foram a óbito.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Os resultados da presente pesquisa não podem ser assumidos como necessariamente válidos para pacientes com asma leve e moderada. Outros fatores relevantes são o seu caráter retrospectivo e a imprecisão no preenchimento das certidões de óbitos. Entretanto, as informações acerca dos óbitos no presente estudo foram extraídas de documentos oficiais que são utilizados como subsídio para a grande maioria dos indicadores de saúde no país. Ademais, devemos apontar a relevância do presente estudo no que se refere à obtenção de informações referentes à caracterização dos óbitos ocorridos numa coorte ambulatorial de indivíduos portadores de asma grave. Por outro lado, o estudo caso-controle, cujos resultados estão apresentados aqui, está aninhado numa coorte, o que aumenta muito o volume e a qualidade das informações disponíveis, não obstante o caráter retrospectivo da obtenção de dados para a análise. Não temos conhecimento de um estudo para a avaliação de fatores de risco

para morte por asma que tenha contado com tantas variáveis clínicas e funcionais colhidas de forma sistemática e comparável entre os casos e os controles. Não temos conhecimento tampouco da existência de um estudo controlado que tenha confirmado de forma estatisticamente significativa a associação entre a falta de controle da asma e a mortalidade por essa enfermidade crônica.

O conhecimento dos fatores associados à ocorrência do desfecho fatal é crucial para planejar e oferecer um atendimento personalizado ao indivíduo e, conseqüentemente, obter a redução da morbidade e mortalidade relacionadas à doença. As mortes por asma podem ser, na sua maioria, evitáveis se a doença for diagnosticada e tratada precocemente. A adoção de estratégias, tais como a capacitação das equipes de saúde, intervenções educativas para o automanejo da doença e a criação de programas voltados para o controle da asma, pode contribuir significativamente na redução da mortalidade pela doença.

O poder da amostra do presente estudo é limitado pelo número de óbitos que ocorreu no período de tempo avaliado. Embora tenhamos buscado investigar todos os óbitos e usado o recurso de quatro controles para cada caso, não há um poder estatístico suficiente para inferências precisas de associações entre as diversas variáveis do estudo e o risco de morte entre pessoas com asma. Logo, a ausência de associação estatisticamente significativa na nossa análise não exclui a possibilidade de que uma determinada variável seja um fator associado à morte. Por outro lado, as associações significantes encontradas devem ser ainda mais valorizadas.

Em conclusão, os óbitos ocorreram predominantemente por causas respiratórias, em ambiente hospitalar. A falta de controle da asma, VEF₁ pré-broncodilatador < 60% do previsto e o gênero masculino foram os fatores de risco associados significativamente e independentemente à ocorrência das mortes nessa coorte ambulatorial de pacientes com asma grave.

Agradecimentos

Agradecemos a Tânia Nunes e Carlos Marcelo Ferreira o auxílio na realização das visitas domiciliares, assim como a toda equipe do ProAR.

Referências

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Program GfAG. The global burden of asthma: executive summary of the GINA

- Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469-78. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x>
2. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. *Bull World Health Organ*. 2005;83(7):548-54.
 3. Haahtela T, Klaukka T, Koskela K, Erhola M, Laitinen LA, 1994-2004 WGotAPiF. Asthma programme in Finland: a community problem needs community solutions. *Thorax*. 2001;56(10):806-14. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.56.10.806>
 4. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax*. 2006;61(8):663-70. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.055699>
 5. Souza-Machado C, Souza-Machado A, Franco R, Ponte EV, Barreto ML, Rodrigues LC, et al. Rapid reduction in hospitalisations after an intervention to manage severe asthma. *Eur Respir J*. 2010;35(3):515-21. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00101009>
 6. Bartolomei-Diaz JA, Amill-Rosario A, Claudio L, Hernández W. Asthma mortality in Puerto Rico: 1980-2007. *J Asthma*. 2011;48(2):202-9. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2010.528498>
 7. Sidebotham HJ, Roche WR. Asthma deaths; persistent and preventable mortality. *Histopathology*. 2003;43(2):105-17. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2559.2003.01664.x>
 8. Sears MR, Rea HH. Patients at risk for dying of asthma: New Zealand experience. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80(3 Pt 2):477-81. [http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749\(87\)90079-0](http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749(87)90079-0)
 9. Omachi TA, Iribarren C, Sarkar U, Tolstykh I, Yelin EH, Katz PP, et al. Risk factors for death in adults with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(2):130-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60200-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60200-1)
 10. Wobig EK, Rosen P. Death from asthma: rare but real. *J Emerg Med*. 1996;14(2):233-40. [http://dx.doi.org/10.1016/0736-4679\(95\)02108-6](http://dx.doi.org/10.1016/0736-4679(95)02108-6)
 11. Sturdy PM, Victor CR, Anderson HR, Bland JM, Butland BK, Harrison BD, et al. Psychological, social and health behaviour risk factors for deaths certified as asthma: a national case-control study. *Thorax*. 2002;57(12):1034-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.57.12.1034>
 12. Cruz AA, Souza-Machado A, Franco R, Souza-Machado C, Ponte EV, Moura Santos P, et al. The impact of a program for control of asthma in a low-income setting. *World Allergy Organ J*. 2010;3(4):167-74. <http://dx.doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181dc3383>
 13. Ponte E, Souza-Machado A, Franco RA, Sarkis V, Shah K, Souza-Machado C, et al. Programa de controle da asma e da rinite alérgica na Bahia (ProAr): um modelo de integração entre assistência, ensino e pesquisa. *Rev Baiana Saúde Pública*. 2004;28(1):124-32.
 14. Global Initiative for Asthma - GINA [homepage on the Internet]. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health. US Department of Health and Human Services [cited 2014 Mar 16]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Adobe Acrobat document, 146p.]. Available from: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Jun11.pdf
 15. Leite M, Ponte EV, Petroni J, D'Oliveira Júnior A, Pizzichini E, Cruz AA. Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2008;34(10):756-63. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001000002>
 16. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest*. 2004;125(3):1081-102. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.3.1081>
 17. Souza-Machado A, Cavalcanti MN, Cruz AA. Má percepção da limitação aos fluxos aéreos em pacientes com asma moderada a grave. *J Pneumol*. 2001;27(4):185-92.
 18. Souza-Machado A, Ponte EV, Cruz AA. Asma grave e progressão rápida para morte: relato de caso e revisão de literatura. *Braz J Allergy Immunol*. 2006;29(5):214-9.
 19. Souza-Machado A, Santos PM, Cruz AA. Adherence to treatment in severe asthma: predicting factors in a program for asthma control in Brazil. *World Allergy Organ J*. 2010;3(3):48-52. <http://dx.doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181d25e8e>
 20. Coelho AC, Souza-Machado A, Leite M, Almeida P, Castro L, Cruz CS, et al. Use of inhaler devices and asthma control in severe asthma patients at a referral center in the city of Salvador, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(6):720-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000600004>
 21. Mohan G, Harrison BD, Badminton RM, Mildenhall S, Wareham NJ. A confidential enquiry into deaths caused by asthma in an English health region: implications for general practice. *Br J Gen Pract*. 1996;46(410):529-32.
 22. Martínez-Moragón E, Perpiñá M, Belloch A, de Diego A, Martínez-Francés ME. Concordancia entre la percepción de disnea del asmático durante la obstrucción aguda y crónica. [Agreement in asthmatics' perception of dyspnea during acute and chronic obstruction.] *Arch Bronconeumol*. 2005;41(7):371-5. Spanish. <http://dx.doi.org/10.1157/13076966>
 23. Rea HH, Scragg R, Jackson R, Beaglehole R, Fenwick J, Sutherland DC. A case-control study of deaths from asthma. *Thorax*. 1986;41(11):833-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.41.11.833>
 24. Osborne ML, Vollmer WM, Linton KL, Buist AS. Characteristics of patients with asthma within a large HMO: a comparison by age and gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):123-8. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.157.1.9612063>
 25. Woods SE, Brown K, Engel A. The influence of gender on adults admitted for asthma. *Gen Med*. 2010;7(2):109-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.genm.2010.03.005>
 26. James AL, Elliot JG, Abramson MJ, Walters EH. Time to death, airway wall inflammation and remodelling in fatal asthma. *Eur Respir J*. 2005;26(3):429-34. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00146404>
 27. Knuiman MW, James AL, Divitini ML, Ryan G, Bartholomew HC, Musk AW. Lung function, respiratory symptoms, and mortality: results from the Busselton Health Study. *Ann Epidemiol*. 1999;9(5):297-306. [http://dx.doi.org/10.1016/S1047-2797\(98\)00066-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1047-2797(98)00066-0)
 28. Hansen EF, Vestbo J, Phanareth K, Kok-Jensen A, Dirksen A. Peak flow as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):690-3. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.3.2006120>
 29. Cruz AA. Peak expiratory flow. It's better to measure! *J Bras Pneumol*. 2006;32(1):iv-vi. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006000100003>
 30. Ryan G, Knuiman MW, Divitini ML, James A, Musk AW, Bartholomew HC. Decline in lung function and mortality: the Busselton Health Study. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53(4):2930-4. <http://dx.doi.org/10.1136/jech.53.4.230>

Sobre os autores

Andréia Guedes Oliva Fernandes

Enfermeira. Programa para o Controle da Asma na Bahia – ProAR – Salvador (BA) Brasil.

Carolina Souza-Machado

Professora Adjunta. Escola de Enfermagem, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Renata Conceição Pereira Coelho

Acadêmica de Medicina. Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Priscila Abreu Franco

Acadêmica de Medicina. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador (BA) Brasil.

Renata Miranda Esquivel

Pesquisadora. Núcleo de Excelência em Asma, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Adelmir Souza-Machado

Professor Adjunto. Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia; e Coordenador. Programa para o Controle da Asma na Bahia – ProAR – Salvador (BA) Brasil.

Álvaro Augusto Cruz

Professor Associado. Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Avaliação do fator de von Willebrand em pacientes com DPOC*

Evaluation of von Willebrand factor in COPD patients

Thiago Prudente Bártholo, Cláudia Henrique da Costa, Rogério Rufino

Resumo

Objetivo: Comparar os níveis séricos absolutos e a atividade sérica em percentual do fator de von Willebrand (FvW) em pacientes com DPOC clinicamente estáveis, tabagistas sem obstrução das vias aéreas e em indivíduos saudáveis que nunca fumaram. **Métodos:** Foram incluídos no estudo 57 indivíduos, em três grupos: DPOC (n = 36), tabagista (n = 12) e controle (n = 9). Todos os participantes realizaram radiografia do tórax, espirometria e exame de sangue durante a fase de seleção. Os níveis séricos absolutos e a atividade sérica em percentual do FvW foram obtidos por turbidimetria e ELISA, respectivamente. A escala *Medical Research Council* modificada foi utilizada para classificar pacientes como sintomáticos ou assintomáticos/pouco sintomáticos no grupo DPOC (ponto de corte = 2). **Resultados:** Os níveis absolutos do FvW no grupo controle foram significativamente menores que os nos grupos tabagista e DPOC: 989 ± 436 pg/mL vs. 2.220 ± 746 pg/mL ($p < 0,001$) e 1.865 ± 592 pg/mL ($p < 0,01$). Os valores em percentual de atividade do FvW no grupo DPOC foram significativamente maiores que no grupo tabagista ($136,7 \pm 46,0\%$ vs. $92,8 \pm 34,0\%$; $p < 0,05$), assim como foram significativamente maiores no subgrupo DPOC sintomático que no subgrupo DPOC assintomático/pouco sintomático ($154 \pm 48\%$ vs. $119 \pm 8\%$; $p < 0,05$). Houve uma correlação negativa entre o VEF₁ (% do previsto) e os níveis em percentual de atividade do FvW nos três grupos ($r^2 = -0,13$; $p = 0,009$). **Conclusões:** Nossos resultados sugerem que aumentos nos níveis de FvW e de sua atividade contribuem para a manutenção da inflamação sistêmica e o aumento do risco cardiovascular em pacientes com DPOC.

Descritores: Fator de von Willebrand; Doença pulmonar obstrutiva crônica; Células endoteliais.

Abstract

Objective: To compare the absolute serum von Willebrand factor (vWF) levels and relative serum vWF activity in patients with clinically stable COPD, smokers without airway obstruction, and healthy never-smokers. **Methods:** The study included 57 subjects, in three groups: COPD (n = 36); smoker (n = 12); and control (n = 9). During the selection phase, all participants underwent chest X-rays, spirometry, and blood testing. Absolute serum vWF levels and relative serum vWF activity were obtained by turbidimetry and ELISA, respectively. The modified Medical Research Council scale (cut-off score = 2) was used in order to classify COPD patients as symptomatic or mildly symptomatic/asymptomatic. **Results:** Absolute vWF levels were significantly lower in the control group than in the smoker and COPD groups: 989 ± 436 pg/mL vs. $2,220 \pm 746$ pg/mL ($p < 0.001$) and $1,865 \pm 592$ pg/mL ($p < 0.01$). Relative serum vWF activity was significantly higher in the COPD group than in the smoker group ($136.7 \pm 46.0\%$ vs. $92.8 \pm 34.0\%$; $p < 0.05$), as well as being significantly higher in the symptomatic COPD subgroup than in the mildly symptomatic/asymptomatic COPD subgroup ($154 \pm 48\%$ vs. $119 \pm 8\%$; $p < 0.05$). In all three groups, there was a negative correlation between FEV₁ (% of predicted) and relative serum vWF activity ($r^2 = -0.13$; $p = 0.009$). **Conclusions:** Our results suggest that increases in vWF levels and activity contribute to the persistence of systemic inflammation, as well as increasing cardiovascular risk, in COPD patients.

Keywords: von Willebrand factor; Pulmonary disease, chronic obstructive; Endothelial cells.

Introdução

A DPOC é um problema de saúde pública em todo o mundo acometendo mais de 10% da população acima de 50 anos.^(1,2) A prevalência dessa doença tem aumentado particularmente

nos países em desenvolvimento.⁽³⁾ Estima-se que em 2020 a DPOC será a terceira principal causa de mortalidade em todo o mundo. Essa doença obstrutiva costuma estar relacionada ao hábito

*Trabalho realizado na Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Endereço para correspondência: Thiago Prudente Bártholo, Avenida Vinte e Oito de Setembro, 77, 2º Andar, Disciplina de Pneumologia, Vila Isabel, CEP 22750-700, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tel. 55 21 2435-2822. E-mail: thiprubart@hotmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 5/12/2013. Aprovado, após revisão, em 13/6/2014.

de fumar,⁽³⁾ e os pacientes apresentam um risco maior de alterações cardiovasculares quando comparados à população em geral.^(4,5)

Recentemente, verificou-se que a presença de um processo de inflamação sistêmica tem sido associada a algumas complicações dos pacientes com DPOC, destacando-se a caquexia, a anorexia, a osteoporose e a aterosclerose.^(2,6) Entretanto, ainda não está bem estabelecido se as comorbidades são consequências da doença pulmonar ou se a DPOC pode ser considerada uma doença sistêmica. Acredita-se que a inflamação ocorra também ao nível endotelial, concorrendo para a formação de placas ateroscleróticas.⁽⁷⁾ Esse evento vascular poderia, em parte, explicar a maior prevalência de doenças cardiovasculares em pacientes tabagistas que evoluem com obstrução das vias aéreas.⁽⁷⁾ Alguns marcadores inflamatórios e endoteliais, como a proteína C reativa e o fibrinogênio, estão aumentados nos pacientes com DPOC.^(7,8) O fator de von Willebrand (FvW) é um marcador de dano endotelial e participa do processo de aterosclerose.⁽⁹⁾ Já foi relatado o aumento sérico desse fator em pacientes com DPOC durante a fase de exacerbação.⁽¹⁰⁾ O objetivo do presente estudo foi avaliar o comportamento dos níveis de FvW em pacientes com DPOC, estáveis e sem exacerbação recente e, ainda, tentar correlacionar esse marcador endotelial com a gravidade da doença respiratória.

Métodos

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição, e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de realizar qualquer procedimento para o estudo, estando o presente projeto de acordo com a regulação ética vigente no país.

Foram selecionados pacientes em acompanhamento no ambulatório da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, localizado na cidade do Rio de Janeiro (RJ), e profissionais que trabalham no ambulatório foram convidados a participar como voluntários. No total, foram recrutados 57 indivíduos entre fevereiro de 2011 e julho de 2012, em três grupos: DPOC, tabagista e controle. Os critérios de inclusão para o grupo de pacientes com DPOC foram ter carga tabágica de pelo menos 20 maços-ano e apresentar uma relação VEF₁/CVF após o uso de broncodilatador

< 0,7. Os indivíduos tabagistas também deveriam apresentar carga tabágica alta, de pelo menos 20 maços-ano, mas o resultado da espirometria realizada na seleção dos indivíduos deveria ser normal. Os voluntários sadios não poderiam ter nenhum histórico de doença pulmonar, nunca ter fumado e apresentar espirometria normal. Os critérios de exclusão para os três grupos foram apresentar história de asma, atopia ou doença cardiovascular aterosclerótica; ter tido infecção respiratória nas últimas três semanas; apresentar tuberculose recém diagnosticada ou em tratamento; apresentar insuficiência cardíaca congestiva, infecção por HIV, patologias com origem inflamatória sistêmica, dislipidemia grave (níveis séricos de triglicerídeos > 300 mg/dL ou colesterol total > 280 mg/dL), diabetes mellitus (diagnosticada de acordo com os critérios da *American Diabetes Association*)⁽¹¹⁾; fazer uso regular de anti-inflamatórios sistêmicos ou de drogas antiplaquetárias no último ano; e apresentar alterações nos exames laboratoriais na fase de seleção. Os pacientes com DPOC deveriam estar em uso de seus medicamentos usuais, sem haver apresentado exacerbações da doença por pelo menos três meses. Os exames complementares realizados durante a seleção foram espirometria, radiografia de tórax e exame de sangue. A espirometria foi realizada com um espirômetro Vitatrace (Pró Médico Ltda., Rio de Janeiro, Brasil) seguindo a padronização da *American Thoracic Society*,⁽¹²⁾ e todos os indivíduos realizaram prova broncodilatadora com salbutamol (400 µg). As equações de referência utilizadas foram as de Pereira et al.⁽¹³⁾ O exame de sangue incluiu hemograma completo, coagulograma e dosagens séricas de glicose, ureia, creatinina, ácido úrico, triglicerídeos e colesterol total e frações. Apenas para os indivíduos selecionados, uma amostra de sangue foi estocada a -80°C e enviada para a análise dos níveis absolutos de FvW por turbidimetria e da proporção de atividade sérica do FvW por ELISA. As radiografias de tórax foram obtidas no mesmo dia da realização da espirometria e da coleta de amostra de sangue. As radiografias foram examinadas por um radiologista e foram utilizadas na seleção de pacientes, pois os voluntários saudáveis e tabagistas não podiam apresentar alterações. Os pacientes com DPOC frequentemente apresentavam pequenas lesões cicatriciais sugestivas de história de tuberculose ou sinais de hiperinsuflação.

Os pacientes que apresentavam outros achados radiográficos, especialmente quando associados a alterações clínicas sugerindo doenças ativas, foram excluídos do estudo.

Todos os 57 indivíduos recrutados cumpriram os critérios de inclusão e nenhum critério de exclusão. Desses, 36 apresentavam diagnóstico de DPOC, 12 eram fumantes sem obstrução ao fluxo aéreo, e 9 eram voluntários saudáveis.

A classificação da DPOC foi realizada de acordo com as recomendações do documento da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*.⁽¹⁴⁾ Assim, os sintomas e o número de exacerbações da doença no ano anterior foram verificados e, junto com a mensuração do VEF₁ após o uso de broncodilatador em percentual do previsto, foram utilizados para alocar os pacientes nas categorias A, B, C ou D. Os sintomas foram quantificados de acordo com a escala do *Medical Research Council* modificada (MRCm), pela qual se define a presença ou a ausência de sintomas (MRCm ≥ 2 e MRCm < 2 , respectivamente).⁽¹⁴⁾ A partir dessa classificação, dos 36 pacientes com DPOC, 13, 5, 7 e 11 pacientes foram classificados, respectivamente, nos subgrupos A, B, C e D. Ao analisarmos a classificação espirométrica sem considerar os sintomas ou a presença de exacerbações, 11 pacientes apresentavam DPOC leve, 13 apresentavam DPOC moderada, e 12 pacientes apresentavam DPOC grave.

A avaliação estatística foi realizada utilizando o programa GraphPad Prism, versão 6 (GraphPad

Software Inc., San Diego, CA, EUA). ANOVA e teste *post hoc* de Dunn foram utilizados para a comparação de grupos. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para a comparação de grupos independentes. A análise comparativa de duas variáveis foi realizada através do teste não paramétrico de Spearman. O nível de significância estabelecido foi de $p < 0,05$.

Resultados

Dos 57 indivíduos recrutados, 31 eram do sexo masculino. Os pacientes do grupo DPOC significativamente apresentavam idade mais avançada do que os participantes dos outros dois grupos, enquanto controles e tabagistas apresentavam idades similares. Os dados espirométricos nos grupos são apresentados na Tabela 1. A presença de comorbidades foi encontrada em todos os grupos; entretanto, no grupo DPOC, essas foram mais frequentes (Tabela 1).

Os níveis séricos do FvW foram obtidos através de duas metodologias distintas. A primeira avaliou o nível sérico absoluto desse fator. O grupo controle apresentou níveis absolutos de FvW significativamente menores que os dos grupos tabagista e DPOC: 989 ± 436 pg/mL vs. 2.220 ± 746 pg/mL ($p < 0,001$) e 1.865 ± 592 pg/mL ($p < 0,01$), respectivamente (Figura 1). A segunda metodologia utilizada verificou a proporção de atividade sérica do FvW. Os pacientes do grupo

Tabela 1 – Dados demográficos e espirométricos dos participantes do estudo.^a

| Variáveis | Grupos | | |
|-------------------------------|---------------------|-----------------------|-------------------|
| | Controle (n = 9) | Tabagista (n = 12) | DPOC (n = 36) |
| Idade, anos | 47,22 \pm 1,41 | 50,30 \pm 4,94 | 62,75 \pm 9,98 |
| M/F, n/n | 4/5 | 3/9 | 24/12 |
| CVF, L | 3,37 \pm 1,20 | 3,38 \pm 0,61 | 2,90 \pm 0,95 |
| CVF, % previsto | 100,88 \pm 12,17 | 103,30 \pm 12,10 | 86,08 \pm 20,23 |
| VEF ₁ , L | 2,98 \pm 0,72 | 2,78 \pm 0,54 | 1,59 \pm 0,69 |
| VEF ₁ , % previsto | 99,31 \pm 11,02 | 104 \pm 9,87 | 59,84 \pm 21,30 |
| VEF ₁ /CVF, % | 79,67 \pm 5,19 | 83,90 \pm 9,68 | 53,07 \pm 10,54 |
| Comorbidades ^b | | | |
| HAS | 1 | 3 | 9 |
| Hipotireoidismo | | 2 | 1 |
| Dislipidemia | | 1 | |
| Glaucoma | | | 1 |
| Distúrbio bipolar | | | 1 |
| Calcinose | | | 1 |

M/F: masculino/feminino; e HAS: hipertensão arterial sistêmica. ^aValores expressos em média \pm dp, exceto onde indicado.

^bValores expressos em n de pacientes.

DPOC apresentaram valores significativamente maiores do que os do grupo tabagista ($136,7 \pm 46,0\%$ vs. $92,8 \pm 34,0\%$; $p < 0,05$; Figura 2A).

Com o objetivo de avaliar a relação entre o nível sérico do FvW e a gravidade da DPOC, o grupo DPOC foi subdividido em quatro diferentes categorias, de acordo com os níveis de classificação GOLD A, B, C e D.⁽¹⁴⁾ Entretanto, nem o nível sérico absoluto e nem o percentual de atividade sérica demonstraram relações com essa classificação da doença. Da mesma forma, também não verificamos correlações dos níveis séricos absolutos e dos percentuais de atividade sérica do FvW com a classificação espirométrica da DPOC. Utilizando ANOVA, não foi possível diferenciar esses quatro subgrupos de pacientes pelos níveis absolutos ou percentuais de atividade do FvW ($p > 0,05$).

Os 18 pacientes classificados como GOLD C ou D estavam em uso de corticoide inalatório, pois esta é a conduta em nosso serviço. Também não foi verificada uma relação dos níveis séricos absolutos ou percentuais do FvW com o uso de corticoide inalatório.

Em uma segunda análise, os pacientes com DPOC foram subdivididos em dois diferentes grupos, de acordo com o grau de dispnéia com base na escala MRCm. Consideramos os pacientes com pontuação na escala de MRCm ≥ 2 como sintomáticos. Nessa análise, não houve uma diferença significativa do valor absoluto de FvW entre os grupos sintomático e assintomático/pouco sintomático. Entretanto, o percentual de atividade sérica do FvW no grupo sintomático foi significativamente maior do que aquele no grupo assintomático/pouco sintomático ($154,0 \pm 48,0\%$ vs. $118,9 \pm 38,0\%$; $p < 0,05$; Figura 2B).

Posteriormente, os pacientes com DPOC foram novamente subdivididos em dois grupos distintos de acordo com a presença (≥ 2 exacerbações no último ano) ou ausência de exacerbações (< 2 de exacerbações no último ano). Não houve diferenças significativas dos valores absolutos ou percentuais do FvW entre os dois subgrupos.

Foi encontrada uma correlação negativa significativa dos valores de VEF₁ em porcentagem do previsto com os níveis percentuais de atividade sérica do FvW entre os grupos controle, tabagista e DPOC ($r^2 = -0,13$; $p = 0,009$; Figura 3), enquanto não houve uma correlação entre os valores de VEF₁ em porcentagem do previsto com os níveis absolutos do FvW entre os grupos ($p = 0,077$).

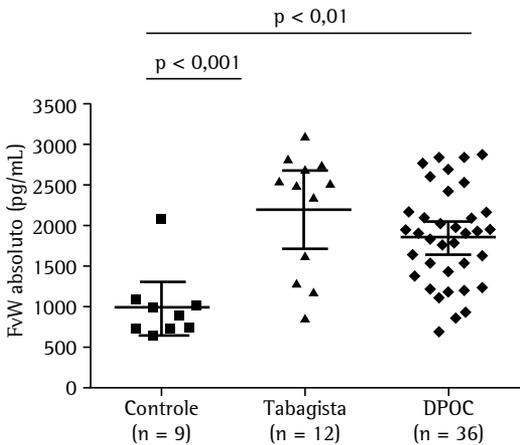


Figura 1 - Níveis séricos absolutos do fator de Von Willebrand (FvW) nos grupos estudados.

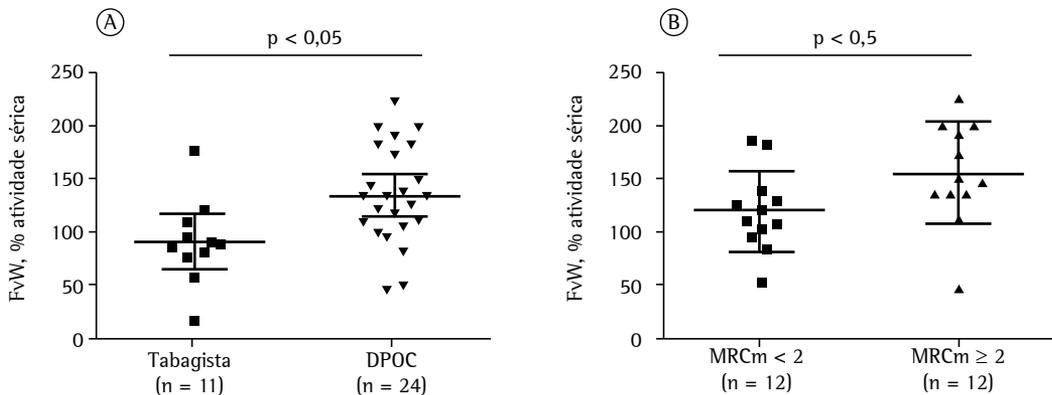


Figura 2 - Níveis séricos do percentual de atividade do fator de Von Willebrand (FvW). Em A, comparação entre os grupos tabagista e DPOC. Em B, comparação entre os subgrupos DPOC sintomáticos e DPOC assintomáticos/pouco sintomáticos de acordo com os escores da escala *Medical Research Council* modificada (MRCm).

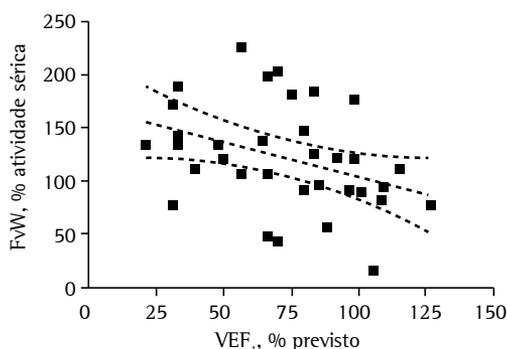


Figura 3 – Relação entre os valores do percentual de atividade do fator de Von Willebrand (FvW) e VEF₁ em porcentagem do previsto ($r^2 = -0,13$; $p = 0,0099$).

Discussão

A DPOC é a quarta principal causa de mortalidade em todo o mundo e acomete aproximadamente 16% da população da cidade de São Paulo.⁽¹⁵⁾ Um estudo demonstrou que a DPOC é subdiagnosticada nessa cidade, pois 83% dos indivíduos com obstrução das vias aéreas não tinham diagnóstico clínico de DPOC.⁽¹⁶⁾ Esse cenário é mantido de forma praticamente inalterada, como foi constatado em um estudo de seguimento de 9 anos, o qual verificou que 70% de novos entrevistados apresentavam obstrução diagnosticada por espirometria.⁽¹⁶⁾ Além da destruição dos septos alveolares, a DPOC parece ter uma expressão sistêmica de caráter inflamatório.⁽¹⁷⁾ Possivelmente, essa inflamação atinge também o sistema endotelial,⁽⁷⁾ cuja implicação poderia, em parte, explicar a alta prevalência de doenças vasculares em pacientes com DPOC. Alguns estudos têm tentado relacionar o aumento dos níveis de alguns marcadores endoteliais, como proteína C reativa e fibrinogênio, com a DPOC.^(7,8) Há um relato de aumento do FvW em pacientes com DPOC durante o período de exacerbação.⁽¹⁰⁾ Entretanto, o papel desse marcador na DPOC durante a fase estável da doença ainda não foi estabelecido. O FvW pode ser avaliado de duas formas distintas: pelo seu valor sérico absoluto e pelo seu percentual de atividade sérica. A primeira é uma avaliação quantitativa, enquanto a segunda nos remete a uma análise qualitativa.

No atual estudo, os autores encontraram um valor sérico absoluto de FvW elevado nos tabagistas (com e sem obstrução ao fluxo aéreo) quando comparados ao grupo controle ($p < 0,01$). A relação entre o tabagismo e o aumento

dos níveis do FvW vem sendo demonstrada ao longo dos últimos anos, sendo que parece haver um incremento significativo, de até 76%, após 120 minutos do uso de cigarro, assim como uma redução média de 144% para 123% nos níveis do FvW em pacientes que param de fumar.⁽⁸⁾ Um estudo demonstrou que a atividade do FvW encontra-se aumentada em fumantes.⁽¹⁸⁾ Com relação a pacientes com DPOC, um grupo de autores reportou que o FvW está elevado nesses pacientes quando comparados a indivíduos saudáveis; no entanto, pacientes tabagistas sem obstrução não foram incluídos naquela análise.⁽¹⁹⁾ Em outro estudo, foi demonstrado que os níveis séricos do FvW aumentam em pacientes com DPOC com exacerbação.⁽²⁰⁾ No presente estudo, a presença de exacerbação foi considerada um critério de exclusão, pois objetivamos analisar os níveis de FvW durante a fase estável da doença obstrutiva, e portanto não foi possível verificar tal associação. Os autores verificaram que o percentual de atividade do FvW em pacientes com obstrução brônquica foi significativamente superior quando comparado com tabagistas sem obstrução ($p < 0,05$). O aumento em percentual da atividade do FvW em pacientes com DPOC, quando comparados ao grupo de tabagistas, sugere o papel do FvW na fisiopatologia inflamatória do DPOC e sua correlação com aterosclerose e doença cardiovascular.⁽⁷⁾

Até onde sabemos, o presente estudo é o primeiro a tentar correlacionar os níveis do FvW com a gravidade da DPOC conforme a classificação GOLD.⁽¹⁴⁾ Entretanto, não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os quatro grupos de gravidade com relação aos níveis séricos do FvW. Tampouco observamos diferenças entre os grupos quando foi considerada a classificação espirométrica da DPOC. Isso sugere que, apesar de os níveis do FvW estarem elevados em pacientes com DPOC estáveis, esses não se correlacionam com a gravidade da doença. Tal achado é compatível com alguns relatos na literatura que relacionam os níveis do FvW com outras doenças inflamatórias, como diabetes mellitus e artrite reumatoide.^(10,21) O FvW parece ser um marcador inespecífico de inflamação, não se prestando a graduar a gravidade de doenças inflamatórias crônicas.

Analisando a presença de sintomas através da escala de MRCm, foram observados valores do percentual de atividade do FvW significativamente

maiores em pacientes mais sintomáticos, ou seja, aqueles com $MRCm \geq 2$ ($p < 0,05$). Esse fato possivelmente indica que pacientes sintomáticos apresentem um grau de inflamação maior do que aqueles assintomáticos ou pouco sintomáticos. Nessa linha de raciocínio, era de se esperar que pacientes com exacerbações frequentes apresentassem níveis mais elevados de FvW, o que não foi observado na presente amostra. Dessa forma, são necessários mais estudos para elucidar esse achado.

Embora tenha havido uma correlação negativa significativa entre os valores de VEF_1 em porcentagem do previsto e os níveis percentuais de atividade do FvW em todos os três grupos (controle, tabagista e DPOC), essa correlação foi pouco robusta (Figura 3), e um estudo não encontrou correlações entre os níveis do FvW e o declínio de VEF_1 .⁽²²⁾ Portanto, estudos com um número maior de pacientes são necessários para corroborar esse achado.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Entre elas, destaca-se o não pareamento dos grupos controle e tabagista com o grupo DPOC no quesito idade, fato esse sempre muito difícil de ser conseguido em estudos que comparam pacientes com e sem obstrução brônquica. No entanto, os voluntários saudáveis (controles) e os tabagistas tinham idades semelhantes. Mesmo assim, os valores de FvW foram significativamente mais elevados no grupo de fumantes. Outro dado importante é que não foi avaliado o grupo sanguíneo (sistema ABO) dos pacientes, que apresenta uma pequena influência nos níveis do FvW. Uma terceira limitação foi a não avaliação de outros parâmetros inflamatórios, como proteína C reativa e fibrinogênio, o que nos permitiria compará-los com dados da literatura relacionados a esses marcadores e com os níveis séricos do FvW. Por outro lado, houve uma tentativa de excluir um grande número de fatores que poderiam estar relacionados à inflamação sistêmica e à lesão endotelial. Assim, conforme relatado na metodologia, pacientes ou voluntários com histórico de doença cardiovascular ou de outras doenças crônicas ou infecciosas, assim como aqueles que estavam em uso de medicamentos, foram excluídos do estudo, fato esse que limitou bastante a entrada de participantes.

Pacientes com DPOC apresentam um maior risco de lesão endotelial e consequente doença cardiovascular. Em nosso estudo, os níveis

séricos absolutos do FvW estavam aumentados em indivíduos tabagistas com e sem obstrução brônquica quando comparados aos controles, e o percentual de atividade do FvW estava aumentado nos pacientes com DPOC quando comparados aos tabagistas. É possível que o FvW participe do processo inflamatório sistêmico em pacientes com DPOC e, dessa forma, contribua com o aumento do risco cardiovascular.

Referências

1. Macnee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2007;28(3):479-513, v. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2007.06.008>
2. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(7):574-80. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2003.019588>
3. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest*. 2009;135(1):173-80. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-1419>
4. Warnier MJ, Rutten FH, Numans ME, Kors JA, Tan HL, de Boer A, et al. Electrocardiographic characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2013;10(1):62-71. <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2012.727918>
5. Topsakal R, Kalay N, Ozdogru I, Cetinkaya Y, Oymak S, Kaya MG et al. Effects of chronic obstructive pulmonary disease on coronary atherosclerosis. *Heart Vessels*. 2009;24(3):164-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00380-008-1103-4>
6. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest*. 2005;128(4):1995-2004. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.4.1995>
7. Thyagarajan B, Jacobs DR, Apostol GG, Smith LJ, Lewis CE, Williams OD. Plasma fibrinogen and lung function: the CARDIA study. *Int J Epidemiol*. 2006;35(4):1001-8. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyl049>
8. Guarino F, Cantarella G, Caruso M, Russo C, Mancuso S, Arcidiacono G, et al. Endothelial activation and injury by cigarette smoke exposure. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011; 25(2):259-68.
9. Teixeira RC, Gabriel Júnior A, Martino MC, Martins LC, Lopes AC, Tufik S. Marcadores de ativação endotelial e auto-anticorpos na artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2007;47(6):411-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042007000600004>
10. Polatli M, Cakir A, Cildag O, Bolaman AZ, Yenisey C, Yenicieroglu Y. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;26(2):97-102. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-007-0073-1>
11. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S81-90. <http://dx.doi.org/10.2337/dc14-S081>
12. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>

13. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397-406. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>
14. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(4):347-65. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201204-0596PP>
15. Rycroft CE, Heyes A, Lanza L, Becker K. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:457-94. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S32330>
16. Moreira GL, Manzano BM, Gazzotti MR, Nascimento OA, Perez-Padilla R, Menezes AM, et al. PLATINO, a nine-year follow-up study of COPD in the city of São Paulo, Brazil: the problem of underdiagnosis. *J Bras Pneumol.* 2014;40(1):30-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000100005>
17. Nussbaumer-Ochsner Y, Rabe KF. Systemic manifestations of COPD. *Chest.* 2011;139(1):165-73. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-1252>
18. Al-Awadhi AM, Jadaon MM, Alsayegh FA, Al-Sharrah SK. Smoking, von Willebrand factor and ADAMTS-13 in healthy males. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012;72(8):614-8. <http://dx.doi.org/10.3109/00365513.2012.725864>
19. Aguerri MA, Ezquerro KL, López FC, Lacasa RC. Hypercoagulability state and endothelial injury in stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *An Sist Sanit Navar.* 2010;33(1):43-50.
20. Polosa R, Cacciola RR, Prosperini G, Spicuzza L, Mojaria JB, Di Maria GU. Endothelial-coagulative activation during obstructive pulmonary disease exacerbations [Article in Spanish]. *Haematol.* 2008; 93(8):1275-76. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.12473>
21. Piccirillo L, Gonçalves MF, Clemente EL, Gomes MB. Markers of inflammation in type 1 diabetic patients [Article in Portuguese]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48(2):253-6.
22. Chambers DC, Boldy DA, Ayres JG. Chronic respiratory symptoms, von Willebrand factor and longitudinal decline in FEV1. *Respir Med.* 1999;93(10):726-33. [http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111\(99\)90040-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111(99)90040-9)

Sobre os autores

Thiago Prudente Bártholo

Médico Pneumologista. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Cláudia Henrique da Costa

Professora. Disciplina de Pneumologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Rogério Rufino

Professor. Disciplina de Pneumologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Aplicação clínica da TC e biópsia transtorácica percutânea guiada por TC em pacientes com nódulos pulmonares indeterminados*

Clinical application of CT and CT-guided percutaneous transthoracic needle biopsy in patients with indeterminate pulmonary nodules

Luciana Vargas Cardoso, Arthur Soares Souza Júnior

Resumo

Objetivo: Investigar a aplicação clínica da TC e da biópsia transtorácica percutânea guiada por TC (BTP-TC) em pacientes com nódulos pulmonares indeterminados (NPIs). **Métodos:** Foram estudados retrospectivamente 113 pacientes portadores de NPIs submetidos a TC e BTP-TC. Foram analisadas variáveis como sexo, idade ao diagnóstico, tabagismo, achados tomográficos e técnicas de BTP-TC. A análise dos dados foi efetuada por meio do teste t de Student para amostras independentes, teste do qui-quadrado e teste de comparação de duas proporções por aproximação normal. **Resultados:** Dos 113 pacientes estudados, 68 (60,2%) eram do sexo masculino e 78 (69%) eram tabagistas. O diâmetro das lesões malignas variou de 2,6 a 10,0 cm. A maioria dos NPIs estava localizada na região periférica (85%). O resultado da biópsia foi maligno em 88 pacientes (77,8%) e benigno em 25 (22,2%). O adenocarcinoma foi o tumor maligno mais frequente, acometendo pacientes com idade mais avançada. O diâmetro dos NPIs foi significativamente maior nos pacientes com malignidade ($p < 0,001$). Houve uma associação significativa entre NPIs com contorno regular e lesões benignas ($p = 0,022$), enquanto os de tipo espiculado e bocelado foram mais frequentes em pacientes com lesões malignas (50,7% e 28,7%, respectivamente). Atenuação homogênea e necrose foram mais frequentes em pacientes com lesões malignas (51,9% e 26,9%, respectivamente). **Conclusões:** A TC e a BTP-TC foram úteis no diagnóstico diferencial entre lesões malignas e benignas nos pacientes com NPIs nesta amostra. Idade mais avançada e tabagismo associaram-se significativamente com malignidade. Houve associações de achados tomográficos (diâmetro maior, contorno espiculado, atenuação homogênea e necrose) com NPIs malignos.

Descritores: Nódulo pulmonar solitário; Tomografia; Biópsia guiada por imagem.

Abstract

Objective: To investigate the clinical application of CT and CT-guided percutaneous transthoracic needle biopsy (CT-PTNB) in patients with indeterminate pulmonary nodules (IPNs). **Methods:** We retrospectively studied 113 patients with IPNs undergoing CT and CT-PTNB. Variables such as gender, age at diagnosis, smoking status, CT findings, and CT-PTNB techniques were analyzed. Data analysis was performed with the Student's t-test for independent samples the chi-square test, and normal approximation test for comparison of two proportions. **Results:** Of the 113 patients studied, 68 (60.2%) were male and 78 (69%) were smokers. The diameter of malignant lesions ranged from 2.6 cm to 10.0 cm. Most of the IPNs (85%) were located in the peripheral region. The biopsied IPNs were found to be malignant in 88 patients (77.8%) and benign in 25 (22.2%). Adenocarcinoma was the most common malignant tumor, affecting older patients. The IPN diameter was significantly greater in patients with malignant IPNs than in those with benign IPNs ($p < 0.001$). Having regular contour correlated significantly with an IPN being benign ($p = 0.022$), whereas spiculated IPNs and bosselated IPNs were more often malignant (in 50.7% and 28.7%, respectively). Homogeneous attenuation and necrosis were more common in patients with malignant lesions (51.9% and 26.9%, respectively). **Conclusions:** In our sample, CT and CT-PTNB were useful in distinguishing between malignant and benign IPNs. Advanced age and smoking were significantly associated with malignancy. Certain CT findings related to IPNs (larger diameter, spiculated borders, homogeneous attenuation, and necrosis) were associated with malignancy.

Keywords: Solitary pulmonary nodule; Tomography; Image-guided biopsy.

*Trabalho realizado no Hospital de Base de São José do Rio Preto, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Luciana Vargas Cardoso. Rua José Abdo Marão, 3838, Jardim Marin, CEP 15501-031, Votuporanga, SP, Brasil.

Tel. 55 17 3422-2437. Fax: 55 17 3422-4417. E-mail: fabianonatividade@terra.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 24/2/2014. Aprovado, após revisão, em 16/5/2014.

Introdução

Um dos maiores desafios na cirurgia torácica e na radiologia está relacionado à avaliação e à conduta no diagnóstico do paciente com nódulo pulmonar.⁽¹⁾ O nódulo pulmonar é definido como uma opacidade focal visível em radiografia ou TC de tórax, de limites bem definidos, esférico, circundado por tecido pulmonar normal e com até 3 cm de diâmetro; quando maiores que 3 cm, recebem a denominação de massas.⁽²⁾

A investigação desse tipo de lesão é de extrema importância, pois é a manifestação mais frequente de câncer no pulmão, sendo um achado comum com o advento da TC de tórax.⁽³⁾ Nos EUA, são detectados aproximadamente 150.000 nódulos pulmonares/ano.^(3,4) Trata-se de um achado radiológico no qual 60-70% dos casos são benignos e 30-40% são malignos.⁽⁴⁾

A abordagem do nódulo pulmonar envolve uma avaliação criteriosa do paciente, incluindo história clínica, exame físico, fatores de risco para malignidade e exames de diagnóstico por imagem.^(3,5) Dentre os métodos de diagnóstico por imagem que auxiliam na diferenciação entre nódulos pulmonares benignos e malignos, estão radiografia, TC, ressonância magnética, *positron emission tomography* (tomografia por emissão de pósitrons)/TC e biópsia transtorácica percutânea guiada por TC (BTP-TC).

A TC helicoidal é fundamental na diferenciação entre nódulos benignos e malignos, incluindo dados sobre tamanho, contorno do tumor, presença de calcificação interna e realce do nódulo por meio de contraste endovenoso. Além disso, permite maior acurácia na obtenção de fragmentos por biópsia.^(6,7) Na avaliação de pacientes com nódulo pulmonar, principalmente do sexo masculino, com idade acima de 50 anos, tabagistas e com história familiar de câncer ou fibrose pulmonar, a TC apresenta critérios como dimensão, localização, contorno, conteúdo, realce e tempo de duplicação.

A BTP-TC tem sido amplamente utilizada na investigação de nódulos e massas pulmonares. A coleta de material pode ser realizada por punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ou por agulha grossa, essa última conhecida como *core biopsy*.⁽⁸⁾ Esse tipo de biópsia tem contribuído sobremaneira para o diagnóstico específico e precoce de nódulos pulmonares malignos, reduzindo as taxas de morbidade e mortalidade.⁽⁸⁾

O diagnóstico diferencial de nódulos pulmonares engloba diversas doenças e

tumores. Nódulos benignos são representados principalmente por hamartoma, granuloma e linfonodo intrapulmonar.⁽⁴⁾ Granulomas infecciosos correspondem a 90% dos nódulos benignos, tendo como causas mais comuns tuberculose, histoplasmose e coccidioomicose.⁽⁴⁾ Dentre os tumores malignos mais encontrados, destacam-se o adenocarcinoma e o carcinoma epidermoide.⁽⁴⁾

Diversos critérios tomográficos têm sido utilizados na diferenciação entre nódulos benignos e malignos. Nódulos de difícil delimitação, ausência de calcificação (central, laminada, difusa ou “em pipoca”) ou gordura no interior da lesão, tempo de duplicação entre um mês e um ano aproximadamente e realce do nódulo maior que 15 UH por meio de contraste endovenoso em paciente acima da quarta década podem indicar doença maligna.^(7,9,10) Nódulos pequenos de limites nítidos, com calcificação concêntrica ou “em pipoca” em pacientes jovens podem sugerir lesão benigna.⁽¹⁰⁾ A estabilidade de crescimento da lesão por pelo menos dois anos também pode ser incluída como critério de benignidade.⁽¹¹⁾

Considerando a relevância de pesquisas sobre a aplicação clínica da TC e BTP-TC em pacientes com nódulos pulmonares, justifica-se a realização do presente estudo, pois não foram encontrados trabalhos com esse enfoque na literatura nacional. Do ponto de vista clínico, a detecção precoce e a BTP-TC de lesões malignas, em alguns casos, podem evitar outros procedimentos invasivos, tais como biópsia via broncoscopia, videotoracoscopia ou até cirurgias desnecessárias. Com isso, a evolução do câncer pulmonar para estádios avançados pode ser evitada, melhorando a qualidade e a quantidade de vida do paciente.^(3,12)

O objetivo do presente estudo foi investigar a aplicação clínica da TC e da BTP-TC em pacientes com nódulos pulmonares indeterminados, considerando-se características demográficas, tomográficas, aquelas referentes à BTP-TC e a correlação do diagnóstico histopatológico com essas variáveis.

Métodos

De um total de 132 pacientes portadores de nódulos e massas pulmonares estudados no período entre junho de 2006 e maio de 2007, foram investigados retrospectivamente 113 pacientes (85,6%), independentemente de seu sexo, idade e raça, os quais foram submetidos à TC helicoidal e à BTP-TC. Esses procedimentos

foram realizados no Serviço de Radiologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, em São José do Rio Preto (SP). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Protocolo nº 3682/2006).

Foram excluídos prontuários de 19 pacientes cujo laudo histopatológico apresentava resultados insatisfatórios ou inconclusivos devido à quantidade de material insuficiente.

Foram obtidos dos prontuários dos pacientes os seguintes dados: sexo; idade à época do diagnóstico; tabagismo; achados tomográficos, tais como diâmetro (nódulo ≤ 3 cm e massa > 3 cm),⁽²⁾ localização (central ou periférica), contorno (regular, irregular, espiculado ou bocelado) e alterações intralesionais (atenuação homogênea, necrose, cavitação, calcificação e broncograma aéreo); técnica utilizada na BTP-TC (PAAF, punção aspirativa com agulha grossa ou ambas); e complicações.

A avaliação dos achados tomográficos foi efetuada por dois radiologistas de forma independente e sem conhecimento prévio dos resultados histopatológicos.

Todos os exames foram realizados em aparelho de TC Tomoscan® SR 4000 (Phillips Medical Systems, Eindhoven, Holanda). Foram realizados cortes tomográficos de 10 mm de espessura, desde os ápices até as bases pulmonares, em inspiração, utilizando um filtro de alta resolução para a reconstrução das imagens. Posteriormente, foi obtida uma nova sequência com aquisição helicoidal antes e após a injeção de contraste não iônico i.v., com cortes de 10 mm de espessura e *pitch* (razão entre deslocamento da mesa e espessura do corte) de 2 cm, utilizando-se um regime de 120 kVp com 150 mA.

Os pacientes submetidos à BTP-TC foram avaliados quanto ao estado geral, nível de consciência, reserva funcional pulmonar e parâmetros de coagulação. Todos foram informados quanto às complicações do procedimento e orientados em relação à respiração e em manter a apneia. O procedimento foi realizado sem a administração de contraste endovenoso, estando o paciente em decúbito dorsal ou ventral, visando possibilitar o acesso direto até a lesão, em pausa respiratória durante a inspiração.

O protocolo do serviço de radiologia da instituição para a realização de BTP-TC incluiu cortes tomográficos de 5 a 10 mm de espessura,

com *pitch* de 2 cm, utilizando-se um regime de 120 kVp com 150 mA, visando localizar a lesão, definir o nível apropriado para a introdução da agulha e medir a distância e a angulação da mesma. Foi feita a esterilização da região da punção com iodopovidona, cobertura com campos estéreis e administração de 10 mL de anestésico local (lidocaína a 2%). Foi realizada uma incisão pequena com bisturi (lâmina no. 14), por onde a agulha foi introduzida no tecido subcutâneo. Cortes tomográficos foram realizados para localizar a extremidade da agulha, sendo essa acoplada a uma pistola automática Bard Magnum® (Manan Medical Products, Northbrook, IL, EUA).

As técnicas de BTP-TC utilizadas incluíram PAAF, biópsia *core* ou ambas as técnicas. Para a biópsia *core* foram utilizadas agulhas 18-20 G, enquanto para PAAF, essas eram 22-25 G. Após a biópsia, o paciente permaneceu monitorado por 2-3 h, incluindo a realização de cortes tomográficos a fim de detectar complicações.

Na análise de dados, foram utilizados cálculos de estatística descritiva e inferencial. Para a comparação de médias, foram aplicados o teste t de Student para amostras independentes (faixa etária e diâmetro do nódulo pulmonar em relação a lesões benignas ou malignas), o teste do qui-quadrado (sexo, localização da lesão, tabagismo e técnicas de BTP-TC em relação a lesões benignas ou malignas) e o teste de comparação de duas proporções com aproximação normal (contorno e alterações intralesionais em relação a lesões benignas ou malignas).⁽¹³⁾ O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. Todas as análises foram efetuadas por meio do programa Minitab versão 15 (Minitab Inc., State College, PA, EUA).⁽¹⁴⁾

Resultados

Dos 113 pacientes estudados, 68 (60,2%) eram do sexo masculino e 45 (39,8%) eram do sexo feminino. A média de idade dos pacientes foi de $59,3 \pm 12,6$ anos e mediana de 61 anos (variação, 12-82 anos). Dentre os pacientes analisados, 78 (69%) eram fumantes e 35 (31%) eram não fumantes. Dos fumantes, 48 (61,5%) e 30 (38,5%) eram do sexo masculino e feminino, respectivamente.

O diâmetro das lesões pulmonares benignas variou de 1,8 a 6,5 cm e o das malignas variou de 2,6 a 10,0 cm. A relação entre nódulos e

massas benignas ou malignas foi estatisticamente significativa ($p = 0,003$), sendo mais frequente a malignidade tanto para nódulos (23,0%) como para massas pulmonares (54,8%). Nódulos pulmonares foram mais frequentemente detectados na região periférica pulmonar (85% dos casos) e menos frequentemente na região central (15% dos casos). Houve um predomínio de tumores malignos nos lobos superiores, em 67 pacientes (76%). Nos 113 pacientes estudados, foi encontrado um total de 185 contornos de nódulos pulmonares, sendo o de tipo espiculado o mais frequente (49,7%), seguido do tipo bocelado (26,5%), irregular (12,4%) e regular (11,4%; Figura 1). Os achados tomográficos mostraram um total de 151 alterações intralesionais, sendo o aspecto homogêneo o mais frequente (42,4%), seguido de necrose (21,2%), cavitação (17,2%), calcificação (11,2%) e broncograma aéreo (8,0%; Figura 2).

A técnica de PAAF foi realizada em 71 pacientes, enquanto a por agulha grossa foi realizada em 81 pacientes, sendo ambas as técnicas utilizadas em 39 pacientes. O pneumotórax foi a única complicação decorrente da BTP-TC, sendo

observada em 37 pacientes (32,7%). Com relação ao diagnóstico histopatológico, dos 113 pacientes que realizaram biópsia, o resultado foi maligno e benigno, respectivamente, em 88 (77,8%) e em 25 (22,2%).

O diagnóstico histopatológico de pacientes com nódulos pulmonares em relação à faixa etária e ao diâmetro mostrou que o adenocarcinoma foi o tipo mais frequente (48,9%), acometendo pacientes mais idosos (média de idade = $65,6 \pm 9,1$ anos), e que o tamanho das lesões malignas variou de 2,4 a 10,0 cm, enquanto o das lesões benignas variou de 1,8 a 6,5 cm.

Considerando-se a faixa etária, houve uma diferença significativa entre lesões benignas e malignas ($p = 0,034$), tendo idade mais avançada os pacientes com lesão maligna; quanto ao diâmetro, a diferença foi significativa entre as lesões benignas e malignas ($p < 0,001$), sendo esse maior nos pacientes com resultado histopatológico maligno (Tabela 1).

Na comparação do diagnóstico histopatológico em relação ao sexo e aos achados tomográficos (Tabela 2), observa-se que sexo e localização de

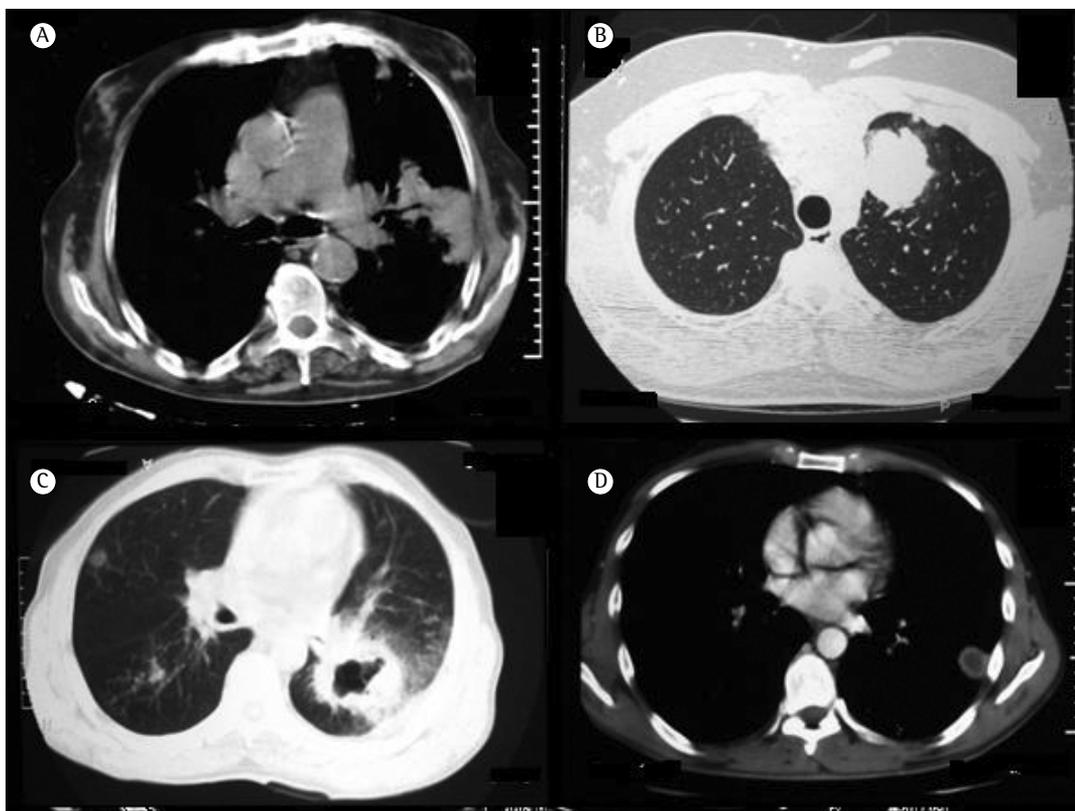


Figura 1 - Cortes de TC helicoidal mostrando contornos de massa pulmonar irregular (em A; paciente masculino, 77 anos) e dos tipos bocelado (em B; paciente masculino, 30 anos), espiculado (em C; paciente masculino, 64 anos) e regular (em D; paciente masculino, 36 anos).

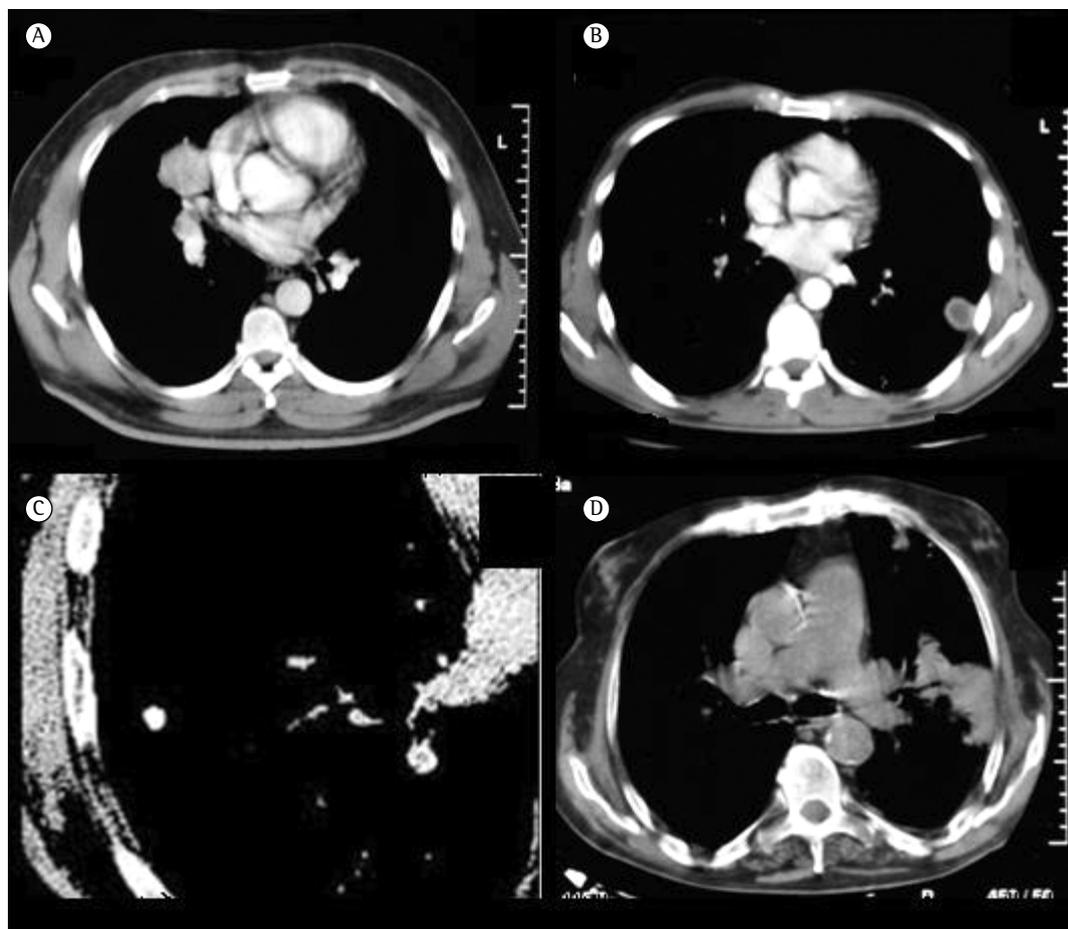


Figura 2 - Cortes de TC helicoidal mostrando alterações intralobares com aspecto homogêneo (em A; paciente masculino, 49 anos), necrose (em B; paciente masculino, 36 anos), calcificação (em C; paciente masculino, 56 anos) e broncograma aéreo (em D; paciente masculino, 77 anos).

Tabela 1 - Idade dos pacientes (N = 113) e diâmetro dos nódulos pulmonares em função do diagnóstico histopatológico das lesões na amostra estudada.

| Variáveis | Diagnóstico | n | Média \pm dp | Mediana (variação) | p* |
|-----------|-------------|----|-----------------|--------------------|---------|
| Idade | Maligno | 88 | 60,7 \pm 12,1 | 63 (30-80) | 0,034 |
| | Benigno | 25 | 54,4 \pm 12,9 | 60 (12-82) | |
| Diâmetro | Maligno | 88 | 5,3 \pm 1,9 | 5,0 (2,4-10,0) | < 0,001 |
| | Benigno | 25 | 3,7 \pm 1,3 | 4,0 (1,8-6,5) | |

*Teste t de Student para amostras independentes.

nódulo pulmonar não apresentaram associações significativas com o diagnóstico histopatológico ($p = 0,067$ e $p = 0,264$, respectivamente). Com relação ao contorno do nódulo pulmonar, o tipo regular mostrou uma associação significativa com o diagnóstico histopatológico ($p = 0,022$), sendo mais frequente em lesões benignas. Os tipos espiculado e bocelado foram mais frequentes em pacientes com lesões malignas (50,7% e 28,7%, respectivamente). Houve associações significativas de todas as alterações intralobares

com o diagnóstico histopatológico. Atenuação homogênea e necrose foram mais frequentes em pacientes com lesões malignas (51,9% e 26,9%, respectivamente), enquanto cavitação, calcificação e broncograma aéreo foram mais encontradas naqueles com lesões benignas (29,8%, 23,4% e 17,0%, respectivamente). Nos cálculos referentes aos testes de comparação de proporções (Tabela 2), os achados tomográficos referentes a contorno lesional e alterações intralobares foram analisados considerando-se que um mesmo paciente poderia

Tabela 2 – Sexo e achados tomográficos dos pacientes (N = 113) em função do diagnóstico histopatológico das lesões na amostra estudada.^a

| Parâmetros | | Diagnóstico | | Total | p |
|---------------------------|---------------------|-------------|------------|-------------|---------|
| | | Maligno | Benigno | | |
| Sexo | Feminino | 39 (44,3) | 06 (24,0) | 45 (39,8) | 0,067* |
| | Masculino | 49 (55,7) | 19 (76,0) | 68 (60,2) | |
| | Total | 88 (100,0) | 25 (100,0) | 113 (100,0) | |
| Localização | Central | 15 (17,0) | 02 (8,0) | 17 (15,0) | 0,264* |
| | Periférica | 73 (83,0) | 23 (92,0) | 96 (85,0) | |
| | Total | 88 (100,0) | 25 (100,0) | 113 (100,0) | |
| Contorno lesional | Regular | 12 (8,0) | 16 (45,7) | 28 (15,1) | 0,022** |
| | Espiculado | 76 (50,7) | 09 (25,7) | 85 (45,9) | 0,597** |
| | Bocelado | 43 (28,7) | 06 (17,1) | 49 (26,5) | 0,118** |
| | Irregular | 19 (12,6) | 4 (11,4) | 23 (12,4) | 0,837** |
| | Total | 150 (100,0) | 35 (100,0) | 185 (100,0) | |
| Alterações intralesionais | Atenuação homogênea | 54 (51,9) | 10 (21,3) | 64 (42,4) | 0,001** |
| | Necrose | 28 (26,9) | 04 (8,5) | 32 (21,2) | 0,007** |
| | Cavitação | 12 (11,5) | 14 (29,8) | 26 (17,2) | 0,004** |
| | Calcificação | 06 (5,7) | 11 (23,4) | 17 (11,2) | 0,003** |
| | Broncograma aéreo | 04 (4,0) | 08 (17,0) | 12 (8,0) | 0,015** |
| | Total | 104 (100,0) | 47 (100,0) | 151 (100,0) | |

^aValores expressos em n (%). *Teste do qui-quadrado. **Teste de comparação de duas proporções por aproximação normal.

ter apresentado mais de um tipo de contorno lesional e/ou de alteração intralesional.

Houve uma associação significativa entre lesões malignas e tabagismo ($p = 0,002$), sendo a maioria dos pacientes constituída por tabagistas ($n = 78$), dos quais 76,1% apresentaram lesões malignas.

Não houve associação significativa entre diagnóstico histopatológico e técnicas de BTP-TC ($p = 0,778$). A distribuição percentual de diagnóstico maligno obtida pelas técnicas *core biopsy*, PAAF ou ambas foi próxima, isto é, 29,2%, 23,0% e 25,6%, respectivamente.

A distribuição percentual de lesões malignas conforme sexo e achados tomográficos encontra-se na Tabela 3. Essas lesões foram mais frequentes em pacientes do sexo masculino (55,7%). O adenocarcinoma foi o tipo mais frequente em ambos os sexos (48,9%). Com relação à localização, a mais frequente foi a periférica (82,9%). O adenocarcinoma foi o tumor mais comum na região periférica (56,2%). Quanto ao contorno, aproximadamente metade dos casos foi do tipo espiculado (50,7%). Em pacientes com adenocarcinoma, os contornos mais frequentes foram irregular (57,9%), espiculado (51,3%) e bocelado (44,2%). Dentre as alterações intralesionais, atenuação homogênea foi a mais comum (51,9%), seguida de necrose (26,9%). A atenuação homogênea foi mais detectada em

pacientes com adenocarcinoma e carcinoma epidermoide (38,9% e 24,1%, respectivamente). A cavitação foi mais frequente em casos de carcinoma epidermoide (66,7%).

Lesões benignas foram mais frequentes em pacientes do sexo masculino (76%), sendo a tuberculose mais comum em ambos os sexos (72%). Houve um predomínio da localização periférica (92%). O contorno das lesões do tipo regular foi o mais frequente (45,7%). A cavitação foi a alteração intralesional mais frequente (29,8%), seguida de calcificação (23,4%). Pacientes com tuberculose apresentaram mais frequentemente broncograma aéreo (87,5%) e cavitação (85,8%).

Discussão

O presente estudo avaliou a aplicação clínica da TC e a BTP-TC em 113 pacientes com nódulos pulmonares. Os resultados da presente pesquisa mostraram que a TC e a BTP-TC em pacientes com nódulos pulmonares foram úteis no diagnóstico diferencial entre lesões malignas e benignas. Idade mais avançada e tabagismo apresentaram associações significativas com malignidade. Dentre os achados tomográficos associados com nódulos pulmonares malignos, destacam-se o diâmetro maior, o contorno do tipo espiculado e as alterações intralesionais (atenuação homogênea e necrose). O adenocarcinoma foi o tumor maligno mais

Tabela 3 – Tipos de lesões malignas encontradas em função do sexo e dos achados tomográficos dos pacientes estudados (N = 113).^a

| Parâmetros | Lesões malignas | | | | | | | Total |
|--------------------------------|-----------------|-----------|----------|----------|----------|---------|----------|-----------|
| | ADC | CEP | LH | CPC | LNH | MT | Outras | |
| Sexo | | | | | | | | |
| Feminino | 15 (38,5) | 11 (28,2) | 5 (12,8) | 0 (0,0) | 2 (5,1) | 1 (2,6) | 5 (12,8) | 39 (44,3) |
| Masculino | 28 (57,1) | 5 (10,2) | 3 (6,1) | 6 (12,2) | 2 (4,1) | 3 (6,1) | 2 (4,1) | 49 (55,7) |
| Total | | | | | | | | 88 (100) |
| Localização | | | | | | | | |
| Central | 2 (13,3) | 0 (0,0) | 8 (53,3) | 2 (13,3) | 1 (6,7) | 0 (0,0) | 2 (13,3) | 15 (17,0) |
| Periférica | 41 (56,2) | 16 (21,9) | 0 (0,0) | 4 (5,6) | 3 (4,1) | 4 (5,6) | 5 (6,8) | 73 (83,0) |
| Total | | | | | | | | 88 (100) |
| Contorno | | | | | | | | |
| Regular | 4 (33,3) | 4 (33,3) | 1 (8,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (8,3) | 2 (16,7) | 12 (8,0) |
| Espiculado | 39 (51,3) | 12 (15,8) | 7 (9,2) | 6 (7,9) | 4 (5,3) | 3 (3,9) | 5 (6,6) | 76 (50,7) |
| Bocelado | 19 (44,2) | 6 (14,0) | 7 (16,3) | 3 (7,0) | 1 (2,3) | 3 (7,0) | 4 (9,3) | 43 (28,7) |
| Irregular | 11 (57,9) | 3 (15,8) | 0 (0,0) | 3 (15,8) | 0 (0,0) | 1 (5,3) | 1 (5,3) | 19 (12,6) |
| Total | | | | | | | | 150 (100) |
| Alteração intralesional | | | | | | | | |
| Atenuação homogênea | 21 (38,9) | 13 (24,1) | 7 (13,0) | 3 (5,6) | 1 (1,9) | 4 (7,4) | 5 (9,3) | 54 (51,9) |
| Necrose | 17 (60,7) | 3 (10,7) | 1 (3,6) | 2 (7,1) | 3 (10,7) | 0 (0,0) | 2 (7,1) | 28 (26,9) |
| Cavitação | 1 (8,3) | 8 (66,7) | 0 (0,0) | 2 (16,7) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (8,3) | 12 (11,5) |
| Calcificação | 1 (16,7) | 1 (16,7) | 3 (50,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (16,7) | 6 (5,7) |
| Broncograma aéreo | 3 (75,0) | 1 (25,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 4 (4,0) |
| Total | | | | | | | | 104 (100) |

ADC: adenocarcinoma; CEP: carcinoma epidermoide; CPC: carcinoma de pequenas células; LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma não Hodgkin; e MT: metástase. ^aValores expressos em n (%).

frequente, acometendo principalmente pacientes mais idosos.

A média de idade dos pacientes estudados foi de 59,3 anos, semelhante à encontrada na literatura.^(15,16) Na presente série, 23,0% dos pacientes com nódulos e 54,8% dos pacientes com massas apresentaram lesões malignas, com média de idade variando de 37,9 anos (linfoma de Hodgkin) a 65,6 anos (carcinoma epidermoide).

Em pacientes com menos de 40 anos, a incidência de câncer de pulmão é menor que 5%.^(15,16) Isso é justificado, pois a idade avançada aumenta o risco dessa neoplasia, que é rara antes dos 30 anos.^(15,17) Atualmente, o câncer de pulmão representa um problema de saúde pública, sendo a principal causa de morte por neoplasia em homens e mulheres, com um aumento de 0,5% ao ano em sua incidência mundial.^(17,18) No Brasil, o câncer de pulmão ocupa o segundo lugar em causa de morte em homens e mulheres.⁽¹⁹⁾ No presente estudo, 60,2% dos homens e 39,8% das mulheres apresentaram essa neoplasia. Esse resultado foi similar aos encontrados na literatura.⁽¹⁹⁻²¹⁾

Com relação ao tabagismo, a quantidade total de nódulos pulmonares malignos em pacientes

tabagistas (76,1%) foi superior à encontrada em pacientes não tabagistas (23,9%), sendo mais frequente no sexo masculino (61,5%). Esses achados são concordantes com aqueles na literatura; porém, o número de casos em mulheres está aumentando devido ao tabagismo, representando aproximadamente metade dos casos de câncer pulmonar.^(15,17,18) Vale ressaltar que o tabagismo é o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer de pulmão, sendo responsável por 80-90% dos casos.^(15,17,21)

Na presente pesquisa, a TC de 69% dos pacientes avaliados mostrou lesões malignas com diâmetro maior que 3 cm (massas pulmonares), sugerindo que a maioria dos pacientes já estava em estágio avançado. Isso provavelmente pode estar relacionado à demora no aparecimento de sintomas relacionados ao câncer de pulmão e às dificuldades de rastreamento na população de risco.⁽²²⁾ Esse resultado está de acordo com os encontrados na literatura, pois a probabilidade de malignidade é maior em casos de massas pulmonares (> 3 cm).^(12,15,16) Por outro lado, segundo resultados obtidos no estudo *Early Lung Cancer Action Project*,⁽¹⁶⁾ 8% dos nódulos com diâmetro

menor que 1 cm eram malignos. No presente estudo, foram detectadas lesões malignas com diâmetro ≤ 3 cm, em 23% dos pacientes.

No presente estudo, aproximadamente metade das lesões malignas apresentou contorno do tipo espiculado. A presença de espículas em lesões pulmonares é um fator preditivo de malignidade em 90% dos casos.^(9,10) Na presente série, foram identificados também contornos do tipo irregular e bocelado, em 28,7% e 12,6% das lesões, respectivamente. Apesar de indicarem malignidade, os contornos do tipo irregular e bocelado podem ocorrer em lesões benignas,^(9,10,23) como encontrado em nossos resultados (em 25,7% e 17,1% das lesões, respectivamente).

Analisando as alterações intralesionais em nódulos malignos, apesar de a atenuação homogênea ter sido mais frequente (51,9%), essa não pode ser utilizada como critério na diferenciação entre lesões benignas e malignas, pois outras alterações, tais como necrose, cavitação e broncograma aéreo, são também indicadores de malignidade,⁽¹²⁾ enquanto a calcificação é a mais comum em lesões benignas.^(4,6,9,10) No presente estudo, a calcificação esteve presente em apenas 5% das lesões malignas.

Após a análise dos laudos histopatológicos, a maioria dos nódulos pulmonares foi maligna (77,9%), sendo o adenocarcinoma e o carcinoma epidermoide os mais frequentes (38,0% e 14,1%, respectivamente). O adenocarcinoma é o tumor mais comum (em 30–50% dos casos), seguido do carcinoma epidermoide (em 30% dos casos).^(15,18,24) Embora a quantidade de pacientes com carcinoma epidermoide tenha sido quase a metade do referido na literatura, esse achado está relacionado com alterações intralesionais, como necrose e cavitação, que ocorreram com maior frequência nesse tipo de tumor, corroborando dados da literatura.⁽⁹⁾

Em mais de 50% dos casos de adenocarcinoma, a localização foi periférica, sendo similar ao encontrado em um estudo.⁽⁹⁾ Por outro lado, a localização do carcinoma epidermoide foi periférica em todos os nódulos avaliados, o que difere dos resultados em um estudo, que mostra a região central como a mais acometida.⁽²⁵⁾

No presente estudo, dentre as lesões benignas detectadas, a mais comum foi devida à tuberculose, estando de acordo com a literatura, cujos dados indicam que os granulomas infecciosos são a causa mais comum de nódulos pulmonares benignos.⁽⁶⁾

Devido a características evolutivas do câncer de pulmão, como sintomas clínicos tardios associados à ausência de programas efetivos de rastreamento na população geral, essa neoplasia tornou-se um problema clínico grave, sendo a TC helicoidal fundamental na detecção, caracterização e biópsia desse tumor. Campanhas de rastreamento por meio de TC com multidetectores e doses baixas de radiação comprovaram a diminuição no risco de diagnóstico tardio ou de morte por câncer de pulmão em pacientes de risco.^(12,26,27) Porém, não há um método de rastreamento dessa neoplasia em programas de saúde pública.^(26,27)

No presente estudo, a BTP-TC contribuiu no diagnóstico de nódulos pulmonares, evitando cirurgias desnecessárias ou auxiliando no tratamento específico de tumores pulmonares malignos. Portanto, a abordagem de nódulos pulmonares, conforme um grupo de autores,⁽²⁸⁾ deve ser multidisciplinar, envolvendo profissionais das áreas de pneumologia, cirurgia torácica e radiologia.

Referências

1. Leef JL 3rd, Klein JS. The solitary pulmonary nodule. *Radiol Clin North Am.* 2002;40(1):123-43, ix. [http://dx.doi.org/10.1016/S0033-8389\(03\)00113-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0033-8389(03)00113-1)
2. Souza Jr AS, Araújo Neto C, Jasinovodolinky D, Marchiori E, Kavakama J, Irion KL, et al. Terminologia para a descrição de tomografia computadorizada do tórax (sugestões iniciais para um consenso brasileiro). *Radiol Bras.* 2002;35(2):125-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-39842002000200016>
3. Patel VK, Naik SK, Naidich DP, Travis WD, Weingarten JA, Lazzaro R, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 1: radiologic characteristics and imaging modalities. *Chest.* 2013;143(3):825-39.
4. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med.* 2003;348(25):2535-42.
5. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e93S-120S.
6. Albert RH, Russell JJ. Evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Am Fam Physician.* 2009;80(8):827-31.
7. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, Müller NL, Sherrick A, Yamashita K, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology.* 2000;214(1):73-80. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.214.1.r00ja1473>
8. Manhire A, Charig M, Clelland C, Gleeson F, Miller R, Moss H, et al. Guidelines for radiologically guided lung biopsy. *Thorax.* 2003;58(11):920-36. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.11.920>
9. Winer-Muran HT. The solitary pulmonary nodule. *Radiology.* 2006;239(1):36-49.

10. Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics*. 2000;20(1):43-58. <http://dx.doi.org/10.1148/radiographics.20.1.g00ja0343>
11. Yankelevitz DF, Henschke CI. Does 2-year stability imply that pulmonary nodule are benign ? *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168(2):325-8. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.168.2.9016198>
12. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology*. 2005;235(1):259-65. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2351041662>
13. Zar JH. *Biostatistical analysis*. 4th ed. New Jersey: Prentice Hall; 1999.
14. Minitab Inc. *Minitab reference manual*. Release 15. State College: Minitab Inc.; 2004.
15. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.20107>
16. Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, McGuinness G, McCauley DI, Smith JP, et al. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. *Cancer*. 2001;92(1):153-9. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(20010701\)92:1<153::AID-CNCR1303>3.0.CO;2-S](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(20010701)92:1<153::AID-CNCR1303>3.0.CO;2-S)
17. Zamboni M. Epidemiologia do câncer de pulmão. *J Pneumol*. 2002;28(1):41-7.
18. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer Statistics, 2013*. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(1):11-30. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21166>
19. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer . *Estimativa 2011: Incidência de câncer no Brasil*. 2011. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2010.
20. Baian C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, et al. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(11):826-34. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djh143>
21. Wender R, Fontham ET, Barrera E Jr, Colditz GA, Church TR, Ettinger DS, et al. American Cancer Society screening guidelines. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(2):107-17.
22. The International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006;355(17):1763-71. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa060476>
23. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2005;237(2):395-400. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2372041887>
24. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, Lynch WR, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):1085-130S.
25. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, Korson R, Baker J, Yates J. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer*. 1985;56(8):2107-11. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19851015\)56:8<2107::AID-CNCR2820560837>3.0.CO;2-T](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19851015)56:8<2107::AID-CNCR2820560837>3.0.CO;2-T)
26. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>
27. Munden RF, Godoy MC. Lung cancer screening: state of the art. *Surg Oncol*. 2013;108(5):270-4.
28. Brandman S, Ko JP. Pulmonary nodule detection, characterization, and management with multidetector computed tomography. *J Thorac Imaging*. 2011;26(2):90-105. <http://dx.doi.org/10.1097/RTI.0b013e31821639a9>

Sobre os autores

Luciana Vargas Cardoso

Chefe. Serviço de Radiologia, Hospital de Base de São José do Rio Preto, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto (SP) Brasil.

Arthur Soares Souza Júnior

Professor. Programa de Pós-Graduação, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; e Diretor Administrativo. Instituto de Radiodiagnóstico Rio Preto-Ultra-X, São José do Rio Preto (SP) Brasil.

Comparação entre duas técnicas de fechamento de toracotomia: dor pós-operatória e função pulmonar*

Comparison between two thoracotomy closure techniques:
postoperative pain and pulmonary function

Juliana Duarte Leandro, Olavo Ribeiro Rodrigues, Annie France Frere Slaets,
Aurelino F. Schmidt Jr, Milton L. Yaekashi

Resumo

Objetivo: Comparar duas técnicas de fechamento de toracotomias (sutura pericostal e transcostal) em relação à dor pós-operatória e função pulmonar. **Métodos:** Estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego realizado no Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital das Clínicas Luzia de Pinho Melo e na Universidade de Mogi das Cruzes, na cidade de Mogi das Cruzes, Brasil. Foram incluídos no estudo 30 pacientes submetidos a toracotomias posterolaterais ou anterolaterais, com idade entre 18 e 75 anos. Os pacientes foram randomizados em dois grupos em função do tipo de fechamento da toracotomia: sutura pericostal (SP; n = 16) e sutura transcostal (ST; n = 14). A intensidade da dor no pós-operatório imediato e tardio foi avaliada por uma escala visual analógica e questionário de dor McGill. Foram avaliadas variáveis espirométricas (VEF₁, CVF, relação VEF₁/CVF e PFE) no pré-operatório e nos 21º e 60º dias pós-operatórios. **Resultados:** A intensidade da dor foi significativamente maior no grupo SP que no grupo ST. No grupo SP, houve reduções significativas nas variáveis espirométricas estudadas entre o período pré-operatório e pós-operatório. Essas reduções não foram significativas no grupo ST. **Conclusões:** Os pacientes no grupo ST apresentaram menor intensidade de dor pós-toracotomia, tanto imediata como tardia, e menor redução nos parâmetros espirométricos que os no grupo SP. Dessa forma, a técnica de fechamento de toracotomia por sutura transcostal é recomendada por apresentar vantagens sobre a técnica pericostal tradicional.

Descritores: Cirurgia torácica; Técnicas de sutura; Dor aguda.

Abstract

Objective: To compare two thoracotomy closure techniques (pericostal and transcostal suture) in terms of postoperative pain and pulmonary function. **Methods:** This was a prospective, randomized, double-blind study carried out in the Department of Thoracic Surgery of the Luzia de Pinho Melo Hospital das Clínicas and at the University of Mogi das Cruzes, both located in the city of Mogi das Cruzes, Brazil. We included 30 patients (18-75 years of age) undergoing posterolateral or anterolateral thoracotomy. The patients were randomized into two groups by the type of thoracotomy closure: pericostal suture (PS; n = 16) and transcostal suture (TS; n = 14). Pain intensity during the immediate and late postoperative periods was assessed by a visual analogic scale and the McGill Pain Questionnaire. Spirometry variables (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC ratio, and PEF) were determined in the preoperative period and on postoperative days 21 and 60. **Results:** Pain intensity was significantly greater in the PS group than in the TS group. Between the preoperative and postoperative periods, there were decreases in the spirometry variables studied. Those decreases were significant in the PS group but not in the TS group. **Conclusions:** The patients in the TS group experienced less immediate and late post-thoracotomy pain than did those in the PS group, as well as showing smaller reductions in the spirometry parameters. Therefore, transcostal suture is recommended over pericostal suture as the thoracotomy closure technique of choice.

Keywords: Thoracic surgery; Suture techniques; Acute pain.

Introdução

A cirurgia torácica convencional é passível de várias complicações, pois o acesso à cavidade pleural demanda a secção dos músculos intercostais, a abertura da pleura parietal e o

*Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital das Clínicas Luzia de Pinho Melo e na Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Juliana Duarte Leandro. Rua Maria José da Conceição, 75, apto. 124B, CEP 05730-170, São Paulo (SP) Brasil.

Tel. 55 11 2945-8634. E-mail: jufisioduarte@bol.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 22/2/2014. Aprovado, após revisão, em 27/6/2014.

afastamento das costelas. Nesse procedimento, o periosteó costal e o feixe neurovascular intercostal podem sofrer lesões de graus variáveis decorrentes da ação mecânica de afastadores ou pela ação térmica de eletrocautério.⁽¹⁻⁴⁾

A maioria dos pacientes submetidos a toracotomia queixa-se de dor, sendo essa responsável pela respiração superficial, com consequente diminuição dos volumes e capacidades pulmonares, assim como retenção de secreção e atelectasia.⁽⁵⁻⁸⁾ Com o objetivo de prevenir a dor aguda e as alterações respiratórias ocasionadas pelas intervenções torácicas, novas abordagens vêm sendo praticadas, como a toracotomia minimamente invasiva. O advento da cirurgia videoassistida nas duas últimas décadas possibilitou a prática de acessos menores à cavidade torácica com ressecções por toracotomias econômicas. Isso reduziu a incidência da dor pós-operatória e as alterações da função pulmonar.^(2,9) Entretanto, nem sempre as técnicas cirúrgicas convencionais torácicas podem ser substituídas pelas técnicas minimamente invasivas, e, nesses casos, a dor aguda e/ou crônica podem se tornar presentes. Existem ainda muitas ressecções que exigem a prática de toracotomias posterolaterais e anterolaterais amplas, principalmente em tumores e em doenças infecciosas crônicas. Esses procedimentos cirúrgicos amplos exigem alguns cuidados, principalmente durante o fechamento da toracotomia, pois é comum, na prática, realizar-se a aproximação dos espaços intercostais por meio de suturas que circundam as costelas, denominadas de suturas pericostais.

Ao realizar-se esse tipo de fechamento torácico, é possível que ocorra lesão por compressão do feixe neurovascular, presente na borda inferior da costela, em decorrência de sua posição anatômica. A estrutura mais vulnerável ao trauma é o ramo cutâneo do nervo intercostal, devido a sua localização na borda costal. Seu trauma por compressão ou esmagamento durante o procedimento de aproximação costal implicará no surgimento de dor e parestesia cutânea no período pós-operatório por alguns dias ou meses.⁽⁶⁾

Na tentativa de minimizar a dor, alguns cirurgiões torácicos atualmente vêm substituindo as suturas pericostais por suturas transcostais, que consistem na passagem dos fios de aproximação por furos realizados diretamente nos arcos costais. Essa técnica tem demonstrado resultados positivos e promissores quanto a diminuição da dor no período pós-operatório.⁽¹⁰⁻¹²⁾

O objetivo do presente estudo foi comparar duas técnicas de fechamento de toracotomias, através de sutura pericostal (SP) ou sutura transcostal (ST), em relação à dor pós-operatória e função pulmonar.

Métodos

Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego realizado entre o período de agosto de 2011 e setembro de 2012. O projeto do estudo teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Mogi das Cruzes em 18 de novembro de 2010, sob o número de processo 150/2010, CAAE 0144.0.0237.000-10.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes submetidos a toracotomias posterolaterais ou anterolaterais com acesso intracavitário, com idade entre 18 e 75 anos. Os critérios de exclusão foram os seguintes: pacientes que apresentavam metástases ósseas, pacientes com quadro doloroso prévio em decorrência de outras comorbidades, e pacientes dependentes de drogas, analgésicos opioides ou qualquer outra substância que afetasse sua sensibilidade à dor.

Os pacientes foram randomizados e distribuídos em dois grupos conforme o procedimento cirúrgico realizado. A randomização foi realizada por meio de *web-based randomization*. O grupo SP foi composto por pacientes submetidos a fechamento torácico através de SP, e o grupo ST foi composto por pacientes submetidos a fechamento torácico por meio de ST.

No grupo SP, a aproximação costal foi realizada através de SP, que consiste na passagem do fio de sutura contornando a quinta costela rente a sua borda superior e contornando a sexta costela distante da sua borda inferior, aproximando-as e fechando a toracotomia (Figura 1).

Nos pacientes do grupo ST, o fechamento foi realizado através de fios transcostais. Marcou-se no periosteó a posição da passagem dos fios de sutura com um bisturi elétrico. Em seguida, realizaram-se as perfurações do quinto e sexto arcos costais com uma broca de 7 mm de diâmetro, acionadas por rotação com um micromotor odontológico LB100 (Beltec, Araraquara, Brasil; Figuras 2A e 2B).

Foram realizadas quatro perfurações equidistantes em cada costela. Os fios de sutura foram passados pelos orifícios e procedeu-se ao fechamento transcostal (Figura 2B). Em todos

os fechamentos, utilizou-se um fio de sutura sintético e absorvível de VICRYL® (poliglactina 910) com cobertura (Ethicon Endo-Surgery, Inc. Cincinnati, OH, EUA) no. 1 com uma agulha circular de 40 mm.

As variáveis avaliadas foram dor no período pós-operatório e função pulmonar por espirometria no 21º dia pós-operatório (DPO) e no 60º DPO para comparações com os valores obtidos no pré-operatório. Segundo o protocolo do estudo, a avaliação da dor foi realizada até o 10º DPO, assim como no período pós-operatório tardio (21º DPO e 60º DPO).

Para a avaliação da dor, foram utilizados uma escala visual analógica (EVA) unidimensional e o questionário de dor McGill.⁽¹³⁾ A EVA é uma escala graduada de 0 a 10, no qual o terapeuta questiona o seu paciente quanto a sua intensidade de dor, sendo que 0 significa ausência total de dor e 10 significa o nível de dor máxima sentida. O questionário de dor McGill avalia a dor em quatro dimensões distintas (sensorial, afetiva, avaliativa e mista), baseado em palavras, denominadas descritores, as quais os pacientes selecionam para descrever sua dor.⁽¹³⁾ O paciente é orientado a escolher, dentre 20 grupos de descritores, aqueles que melhor descrevem a sua dor no momento da avaliação.⁽¹³⁾ Os primeiros 10 descritores estão relacionados à dimensão sensorial da dor. Os descritores 11-15 relacionam-se à dimensão afetiva da dor. O descritor 16 refere-se à dor de maneira avaliativa, enquanto os descritores 17-20 representam uma classe mista de palavras alternativas.⁽¹³⁾

A espirometria foi realizada segundo os critérios da *American Thoracic Society* de 1995 e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.⁽¹⁴⁾ Em um ambiente estável, o paciente sentava-se em posição confortável e, usando um obturador nasal, realizava uma expiração máxima forçada a partir da CPT até o VR. Dessa forma, foram aferidos CVF, VEF₁, relação VEF₁/CVF e PFE.⁽¹⁴⁾

Os dados individuais foram expressos em média e seu erro padrão. A análise estatística foi realizada com o uso do programa GraphPad Instant (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA). As variáveis categóricas (gênero, etnia, diagnósticos clínicos e procedimentos cirúrgicos) foram avaliadas pelo teste do qui-quadrado. Para as variáveis numéricas (espirometria), utilizou-se o teste t de Student na comparação dos resultados

entre os grupos SP e ST e *one-way* ANOVA na comparação dos resultados antes e após a cirurgia dentro do mesmo grupo. Para a análise da dor quantificada pela EVA, utilizou-se o teste t de Student, enquanto, para a avaliação da dor pelo questionário de dor McGill, utilizou-se o teste de Mann-Whitney.⁽¹⁵⁾ Para a rejeição da hipótese de nulidade, adotou-se o nível de significância $p < 0,05$.⁽¹⁵⁾

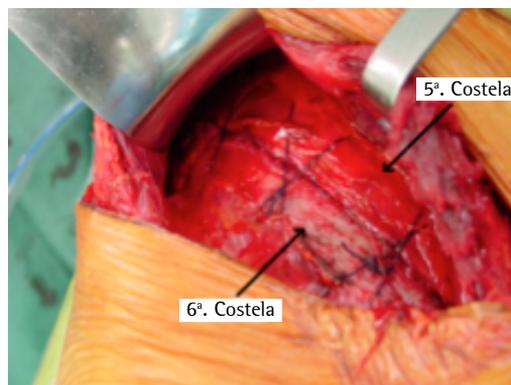


Figura 1 - Técnica de fechamento por sutura pericostal.

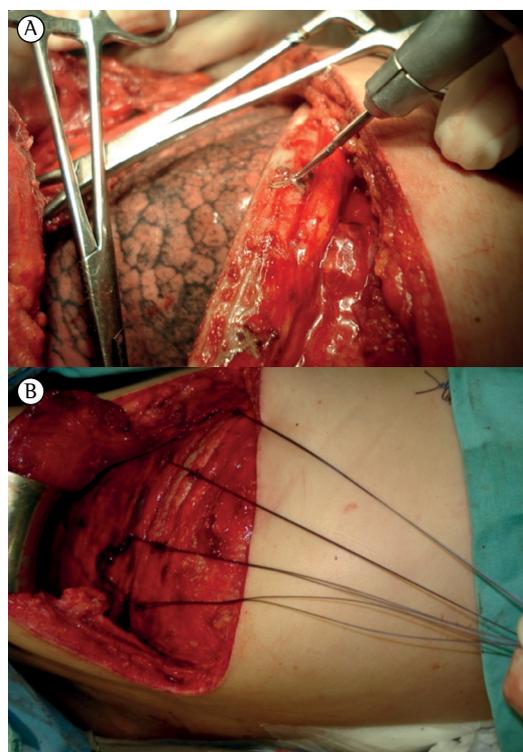


Figura 2 - Em A, perfuração da costela através da broca. Em B, aproximação do quinto e sexto arco costal após a passagem do fio de sutura pelos forames realizados pela broca.

Resultados

Foram incluídos no estudo 31 pacientes, sendo 16 e 14 randomizados para os grupos SP e ST, respectivamente. Somente 1 paciente do grupo ST não retornou para a reavaliação espirométrica, sendo esse excluído da pesquisa. A Tabela 1 apresenta a caracterização da amostra.

O diagnóstico dos pacientes nos grupos SP e ST, foram, respectivamente, os seguintes: adenocarcinoma, em 10 e 8 pacientes; carcinoma epidermoide, em 3 e 3; carcinoma de pequenas células, em 2 e 3; e sequelas de tuberculose, em 1 e 0. A lobectomia foi o procedimento cirúrgico mais comumente realizado (Tabela 1). O tempo médio de duração do procedimento cirúrgico foi de 271,5 ± 25,7 min para o GP e de 250,3 ± 23,4 min para o grupo ST (p = 0,88).

Calculou-se a média numérica da intensidade da dor para cada DPO. Em ambos os grupos, observou-se o decréscimo da intensidade dolorosa durante a evolução. Observou-se uma maior intensidade dolorosa nos pacientes do grupo SP do que nos do ST desde o pós-operatório imediato, e essa diferença foi estatisticamente significativa até o 7º DPO (p < 0,0001; Figura 3A). Nos pacientes do grupo ST, a dor era mínima ou inexistente em torno do 7º DPO, enquanto os pacientes do grupo SP ainda referiam dor moderada naquele momento. No grupo SP, a dor somente foi relatada como mínima no 60º DPO.

Tabela 1 – Caracterização da amostra e procedimentos realizados nos grupos estudados.^a

| Variáveis | Grupos | | p |
|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|------|
| | Sutura pericostal (n = 16) | Sutura transcostal (n = 14) | |
| Idade, anos ^b | 53,6 ± 3,4 | 48,9 ± 4,4 | 0,39 |
| Gênero | | | |
| Masculino | 11 (68,8) | 7 (50,0) | 0,50 |
| Feminino | 5 (31,3) | 7 (50,0) | |
| Etnia | | | |
| Branca | 14 (87,5) | 10 (71,4) | 0,14 |
| Afrodescendente | 2 (12,5) | 3 (21,4) | |
| Amarela | 0 (0,0) | 1 (7,1) | |
| Cirurgias realizadas | | | |
| Lobectomia | 9 (56,35) | 8 (57,1) | 0,12 |
| Bilobectomia | 4 (25,0) | 3 (21,4) | |
| Segmentectomia | 3 (18,8) | 3 (21,4) | |

^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em média ± ep.

Após a aplicação do questionário de dor McGill, para cada grupo de descritores avaliados (afetivo, sensitivo, avaliativo e misto), foram calculadas e comparadas as médias dos números dos descritores escolhidos e as médias da somatória dos índices desses descritores para cada dia de avaliação. Essa avaliação foi realizada do 1º ao 10º DPO e repetida no 21º DPO e no 60º DPO. Quando comparou-se o número total de descritores escolhidos pelos pacientes nas quatro categorias avaliadas, foi observado um número maior de descritores no grupo SP em relação ao número total no ST. A

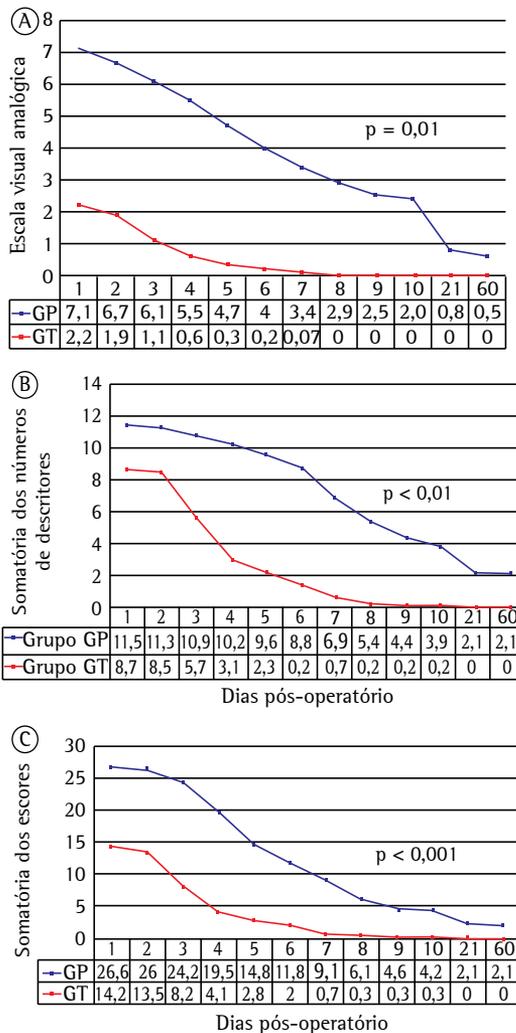


Figura 3 – Comparação da média da avaliação da intensidade da dor em diversos dias pós-operatórios nos grupos pericostal (GP) e transcostal (GT). Em A, escala visual analógica. Em B, somatória dos números de descritores selecionados pelos pacientes no questionário de dor McGill. Em C, somatória dos escores pelo questionário de dor McGill.

intensidade de dor pós-operatória avaliada por essa escala demonstrou que a dor foi maior nos pacientes do grupo SP. Essa diferença foi estatisticamente significativa entre os dois grupos até o 10º DPO ($p < 0,01$; Figura 3B). Quando comparou-se a somatória dos valores dos descritores escolhidos pelos pacientes nas quatro categorias de descritores avaliados, foi observada que a somatória desses valores foi superior no grupo SP em relação ao ST, nos primeiros 10 DPO, sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$; Figura 3C).

A avaliação da função pulmonar por espirometria foi realizada em três momentos distintos: no período pré-operatório, no 21º DPO e no 60º DPO. O procedimento cirúrgico implicou em reduções de valores espirométricos em ambos os grupos, pois o procedimento cirúrgico causa uma ressecção parcial do pulmão; no entanto, segundo a análise estatística, houve uma homogeneização da amostra em relação ao tipo de cirurgia realizada ($p = 0,12$). A Tabela 2 demonstra os valores espirométricos em cada momento do estudo nos dois grupos. Os valores de CVF, VEF_1 e PFE foram significativamente menores no período pós-operatório que no pré-operatório no grupo SP, enquanto não houve diferenças significantes desses valores no ST.

Discussão

Corroborando o nosso interesse pelo tema, no decorrer do presente estudo foi publicada

uma revisão sistemática sobre as técnicas de sutura do espaço intercostal em toracotomias e suas relações com a dor pós-toracotomia.⁽¹⁶⁾ Os autores daquela revisão, utilizando a base de dados da Biblioteca Cochrane Plus através das palavras-chaves “dor”, “toracotomia” e “sutura”, levantaram 174 publicações que vinculavam a técnica cirúrgica empregada à dor pós-operatória. Desse total, 11 publicações preencheram os critérios de seleção estabelecidos e, desses, 6 comparavam a técnica de fechamento do espaço intercostal com a dor pós-toracotomia, sendo apenas 4 estudos aleatorizados. Concluíram os revisores que seria necessário maior evidência científica sobre determinados aspectos técnicos da sutura dos espaços intercostais e a dor pós-toracotomia. Assinalaram ainda que só se poderia estabelecer recomendações a esse respeito com o desenvolvimento de estudos prospectivos aleatorizados que permitissem comparar especificamente as distintas variantes das técnicas de fechamento de toracotomias descritas na literatura e sua relação com a dor pós-toracotomia. Entretanto, um aspecto que a revisão deixou claro para a redução da dor pós-toracotomia, e que deve ser comum a todas as técnicas de fechamento, é o enfoque na preservação dos nervos intercostais.

Entre as variáveis selecionadas no presente estudo a dor foi a que apresentou maior dificuldade do ponto de vista avaliativo, pois trata-se de uma

Tabela 2 – Resultados espirométricos no pré-operatório e no 20º e 60º dia pós-operatório nos grupos estudados.^a

| Variáveis | Momentos | GSP | p | GST | p |
|-----------------|----------|-------------|-------|-------------|------|
| CVF, L | Pré | 3,00 ± 0,30 | 0,007 | 2,85 ± 0,20 | 0,14 |
| | 21º DPO | 2,10 ± 0,10 | | 2,38 ± 0,20 | |
| | 60º DPO | 2,26 ± 0,10 | | 2,61 ± 0,30 | |
| VEF_1 , L | Pré | 2,48 ± 0,10 | 0,01 | 2,33 ± 0,30 | 0,28 |
| | 21º DPO | 1,72 ± 0,10 | | 1,91 ± 0,30 | |
| | 60º DPO | 1,89 ± 0,10 | | 2,13 ± 0,30 | |
| PFE, L/s | Pré | 5,96 ± 0,50 | 0,02 | 5,30 ± 0,60 | 0,29 |
| | 21º DPO | 4,03 ± 0,40 | | 4,41 ± 0,50 | |
| | 60º DPO | 4,80 ± 0,50 | | 5,19 ± 0,70 | |
| VEF_1 /CVF, % | Pré | 83,4 ± 2,0 | 0,71 | 79,8 ± 4,0 | 0,51 |
| | 21º DPO | 82,5 ± 2,0 | | 83,2 ± 3,0 | |
| | 60º DPO | 84,1 ± 2,0 | | 81,7 ± 3,0 | |

GP: grupo sutura pericostal; GT: grupo sutura transcostal; Pré: pré-operatório; e DPO: dia pós-operatório. ^aValores expressos em média ± ep.

variável contínua e difícil de ser quantificada. Além de ser um sintoma, é uma experiência subjetiva e acaba sofrendo a influência de diversos fatores, tais como fatores ambientais, emocionais, comportamentais e sociais. Por esse motivo, utilizaram-se duas ferramentas padronizadas (EVA e questionário de dor McGill).⁽¹³⁾

O estudo prospectivo de maior casuística pertinente a esse assunto incluiu 280 pacientes submetidos a toracotomias posterolaterais, distribuídos em dois grupos: suturas transcostais foram realizadas em 140 pacientes, e suturas pericostais foram realizadas em 140.⁽¹⁰⁾ A variável dor foi avaliada através de uma escala numérica de dor e questionário de dor McGill. Esses instrumentos foram aplicados na segunda semana pós-operatória, assim como no primeiro, segundo e terceiro mês pós-operatório. Os autores concluíram que, nos pacientes tratados com ST, a intensidade de dor foi menor do que nos pacientes submetidos à técnica de fechamento pericostal. Apesar de aquele estudo não ser aleatorizado, ele apresentou um nível de evidência consistente para recomendar o uso da ST no fechamento de toracotomias.⁽¹⁰⁾

Em um estudo experimental em cães, avaliou-se a dor no pós-operatório imediato após a toracotomia em 13 animais.⁽¹⁷⁾ Sete animais tiveram o fechamento realizado por SP rente à borda inferior da costela inferior, comprimindo o feixe neurovascular (caudal), e 6 cães foram submetidos a fechamento por ST. A dor foi avaliada através da escore de limiar da dor, baseados em parâmetros como FC e FR, por um período de 24 h. O estudo demonstrou que a dor foi significativamente inferior no grupo tratado com ST.⁽¹⁷⁾ Embora tal estudo experimental adotara uma metodologia semelhante em relação à técnica cirúrgica empregada, mostrando-se de muito valor para evitar a compressão e a lesão do nervo intercostal, teve como limitação a avaliação da dor apenas no pós-operatório imediato.⁽¹⁷⁾

No presente estudo, foi possível verificar através da EVA e do questionário de dor McGill que os pacientes do grupo ST apresentavam menor intensidade de dor em relação aos pacientes do grupo SP; esses resultados são semelhantes aos resultados apresentados em estudos anteriores.^(10,17)

Estudos anteriores^(12,18,19) também utilizaram a ST no fechamento de toracotomias; porém, houve variações na técnica de abertura do espaço intercostal durante a abordagem da cavidade pleural, de modo que seus resultados não são

comparáveis aos resultados do presente estudo e aos de um outro estudo,⁽¹⁰⁾ no qual foram utilizadas variações técnicas na execução da toracotomia através da liberação de retalhos musculares intercostais para a proteção do feixe neurovascular do afastador torácico. Desse modo, a avaliação do limiar da dor no pós-operatório ficou prejudicada na comparação dos grupos de fechamento transcostal e pericostal porque houve intervenções diferentes.

Sabe-se que a utilização de afastadores de Finochietto durante a abertura torácica é responsável por grande parte da dor após o procedimento cirúrgico. Em nosso estudo, levamos esse fato em consideração, motivo pelo qual foi utilizada a mesma metodologia de abertura em ambos os grupos, ou seja, sem variações na técnica da abertura, como sugerida anteriormente por outros autores.^(12,16)

Ainda com relação à dor, foi observado no presente estudo que os pacientes do grupo SP utilizaram um elevado número de descritores para caracterizar sua dor no período pós-operatório — em média 11 descritores no 1º DPO, com um escore médio de 26. Esse fato também foi observado em um estudo prospectivo⁽⁶⁾ que comparou a dor, através do questionário de dor McGill, de 40 pacientes submetidos a toracotomia posterolateral e a esternotomia. O número médio de descritores apresentados nos pacientes do grupo que realizou toracotomia posterolateral foi de 16, com escore médio de 30, valores esses muito próximos aos encontrados no presente estudo.

Com relação à função pulmonar, observou-se que os pacientes submetidos ao fechamento torácico convencional (grupo SP) apresentavam valores de CVF, VEF₁ e PFE significativamente menores no 21º DPO quando comparados com seus resultados no pré-operatório. Esses resultados são historicamente esperados no pós-operatório de toracotomias e foram semelhantes aos relatados em estudos anteriores.^(20,21)

Em um estudo anterior,⁽¹⁹⁾ foi investigada a função pulmonar em 16 pacientes após a realização de toracotomias amplas. As espirometrias foram realizadas no 14º DPO. Os autores observaram que CVF, VEF₁ e PFE eram significativamente menores em relação aos valores pré-operatórios.⁽¹⁹⁾ A recuperação dos pacientes em relação a essas variáveis se deu pela melhora na capacidade ventilatória, pela redução da lesão cirúrgica da parede torácica e pelo alívio da dor.

Em um estudo prospectivo com 33 pacientes submetidos à cirurgia torácica, foi avaliada a repercussão da ressecção pulmonar sobre a função pulmonar de pacientes com câncer de pulmão submetidos a toracotomias.⁽²¹⁾ As espirometrias foram realizadas no pré-operatório e no 6º mês pós-operatório. Foram verificadas reduções estatisticamente significantes nos valores de VEF₁, PFE e CVF quando comparados com os valores no pré-operatório. Tais resultados eram esperados e estão relacionados ao impacto direto da ressecção cirúrgica e à dor no período pós-operatório.⁽²¹⁾

No presente estudo, por se tratar de procedimentos cirúrgicos que implicam em ressecção de parênquima pulmonar, espera-se uma redução nas variáveis espirométricas; no entanto, os procedimentos executados em ambos os grupos foram bastante similares e houve concordância entre uma menor intensidade de dor pós-operatória no grupo ST com uma menor queda nos valores da CVF, VEF₁ e PFE. No grupo SP, cujo registro de dor foi mais intenso, as reduções dos valores espirométricos foram maiores.

Em conclusão, os pacientes submetidos ao fechamento de toracotomias posterolaterais e anterolaterais por ST apresentaram significativa redução da intensidade de dor pós-operatória, tanto imediata como tardia, quando comparados aos pacientes submetidos à técnica pericostal. Além disso, os pacientes do grupo ST apresentaram menores reduções nos parâmetros espirométricos. Dessa forma, a técnica de fechamento do espaço intercostal por ST é recomendada por apresentar vantagens sobre a técnica pericostal.

Referências

1. Lilenthal H. Resection of the lung for suppurative infections with a report based on 31 operative cases in which resection was done or intended. *Ann Surg.* 1922;75(3): 257-320. <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-192203000-00001>
2. Carvalho PE. Toracotomia longitudinal lateral econômica: alternativa menos invasiva nas ressecções pulmonares [dissertation]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 1996.
3. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med.* 1999;12(340):937-44. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199903253401207>
4. Fergundson MK. Preoperative assessment of pulmonary risk. *Chest.* 1999;115(5 Suppl):58S-63S http://dx.doi.org/10.1378/chest.115.suppl_2.58S
5. Gallucci C. Cirurgia Torácica: bases anatômicas e fisiológicas. *J.Pneumol.* 1983;9(2):97-106.
6. Xavier TT, Torres GV, Rocha VM. Dor pós-operatória: características quanti-qualitativa relacionadas a toracotomia póstero-lateral e esternotomia. *Acta Cir Bras.* 2005;20(1):63-8.
7. Wlildgaard K, Ravn J, Kehlet H. Chronic post-thoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(1):170-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.02.005>
8. Rogers ML, Henderson L, Mahajan RP, Duffy JP. Preliminary findings in the neurophysiological assessment of intercostal nerve injury during thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21(2):298-301. [http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940\(01\)01104-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940(01)01104-6)
9. Burfeind WR Jr, Jaik NP, Villamizar N, Toloza EM, Harpole DH Jr, D'Amico TA. A cost-minimization analysis of lobectomy: thoracoscopic versus posterolateral thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(4):827-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.10.017>
10. Cerfolio RJ, Price TN, Bryant AS, Sale Bass C, Bartolucci AA. Intracostal sutures decrease the pain of thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(2):407-11; discussion 411-2. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)00447-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(03)00447-8)
11. Sanders LH, Newman MA. Use of intracostal sutures reduces thoracotomy pain with possible risk of lung hernia: another measure for prevention of pain. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(2):750; author reply 750. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.02.137>
12. Allama AM. Intercostal muscle flap for decreasing pain after thoracotomy: a prospective randomized trial. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(1):195-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.07.094>
13. Pimenta CA, Teixeira MJ. Questionário de dor McGill: proposta de adaptação para a língua portuguesa. *Rev Esc Enferm USP.* 1996;30(3):473-83.
14. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro de Espirometria. *J Pneumol.* 1996;22(3):105-64.
15. Hair Jr JF, Black WC, Babin BJ, Anderson RE, Tathan RL. *Análise Multivariada de Dados.* 6th ed. Porto Alegre: Bookman; 2009.
16. Garcia-Tirado J, Rieger-Reyes C. Suture techniques of the intercostal space in thoracotomy and their relationship with post-thoracotomy pain: a systematic review. *Arch Bronconeumol.* 2011;48(1):22-8.
17. Rooney MB, Mehl M, Monnet E. Intercostal thoracotomy closure: transcostal sutures as a less painful alternative to circumcostal suture placement. *Vet Surg.* 2004;33(3):209-13. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-950X.2004.04031.x>
18. Wu N, Yan S, Wang X, Lv C, Wang J, Zheng Q, et al. A prospective, single-blind randomised study on the effect of intercostal nerve protection on early post-thoracotomy pain relief. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(4):840-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.11.004>
19. Bayran AS, Ozcan M, Kaya FN, Gebitekin C. Rib approximation without intercostal nerve compression reduces post-thoracotomy pain: a prospective randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39(4):570-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.08.003>
20. Miyoshi S, Yoshimasu T, Hirai T, Maebeya S, Bassho T, Naito Y. Exercise capacity of thoracotomy patients in the early postoperative period. *Chest.* 2000;118(2):384-90. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.118.2.384>
21. Lima LN, da Silva RA, Gross JL, Deheinzelin D, Negri EM. Assessment of pulmonary function and quality of life in patients submitted to pulmonary resection for cancer. *J Bras Pneumol.* 2009;35(6):521-28. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000600005>

Sobre os autores

Juliana Duarte Leandro

Professora. Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes (SP) Brasil.

Olavo Ribeiro Rodrigues

Professor Livre-Docente de Cirurgia Torácica, Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes (SP) Brasil

Annie France Frere Slaets

Coordenadora. Programa de Pós-Graduação, Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes (SP) Brasil.

Aurelino F. Schmidt Jr

Cirurgião Torácico. Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital das Clínicas Luzia de Pinho Melo, Mogi das Cruzes (SP) Brasil.

Milton L. Yaekashi

Cirurgião Torácico. Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital das Clínicas Luzia de Pinho Melo, Mogi das Cruzes (SP) Brasil.

Comparação entre os valores de referência para CVF, VEF₁ e relação VEF₁/CVF em brasileiros caucasianos adultos e aqueles sugeridos pela *Global Lung Function Initiative 2012**

Comparison between reference values for FVC, FEV₁, and FEV₁/FVC ratio in White adults in Brazil and those suggested by the Global Lung Function Initiative 2012

Carlos Alberto de Castro Pereira, Andrezza Araujo Oliveira Duarte, Andrea Gimenez, Maria Raquel Soares

Resumo

Objetivo: Comparar os valores espirométricos previstos pelas equações da *Global Lung Function Initiative* (GLI) em 2012, sugeridas como de uso internacional, com aqueles obtidos em uma amostra utilizada para derivação de valores de referência em adultos caucasianos brasileiros. **Métodos:** A amostra utilizada era composta por 270 homens e 373 mulheres saudáveis. As médias das diferenças entre os valores dessa amostra e os valores previstos calculados a partir das equações da GLI para CVF, VEF₁ e VEF₁/CVF, assim como seus limites inferiores, foram comparados por teste de t pareado. Os valores previstos pelos pares das equações foram comparados em diversas combinações de idade e estatura. **Resultados:** Nos homens da amostra, os valores obtidos para todas as variáveis estudadas foram significativamente maiores que aqueles previstos pelas equações da GLI ($p < 0,01$ para todas). Estas diferenças se tornaram mais evidentes em indivíduos com menor estatura e idade mais avançada. Nas mulheres, somente o limite inferior da relação VEF₁/CVF foi significativamente maior na amostra brasileira. **Conclusões:** Os valores previstos sugeridos pelas equações da GLI para caucasianos são significativamente menores daqueles utilizados como referência para homens brasileiros. Em ambos os sexos, o limite inferior da relação VEF₁/CVF é significativamente menor que o previsto pelas equações GLI

Descritores: Testes de função respiratória/estatística e dados numéricos; Testes de função respiratória/diagnóstico; Valores de referência.

Abstract

Objective: To evaluate the spirometry values predicted by the 2012 Global Lung Function Initiative (GLI) equations, which are recommended for international use, in comparison with those obtained for a sample of White adults used for the establishment of reference equations for spirometry in Brazil. **Methods:** The sample comprised 270 and 373 healthy males and females, respectively. The mean differences between the values found in this sample and the predicted values calculated from the GLI equations for FVC, FEV₁, and FEV₁/FVC, as well as their lower limits, were compared by paired t-test. The predicted values by each pair of equations were compared in various combinations of age and height. **Results:** For the males in our study sample, the values obtained for all of the variables studied were significantly higher than those predicted by the GLI equations ($p < 0.01$ for all). These differences become more evident in subjects who were shorter in stature and older. For the females in our study sample, only the lower limit of the FEV₁/FVC ratio was significantly higher than that predicted by the GLI equation. **Conclusions:** The predicted values suggested by the GLI equations for White adults were significantly lower than those used as reference values for males in Brazil. For both genders, the lower limit of the FEV₁/FVC ratio is significantly lower than that predicted by the GLI equations.

Keywords: Respiratory function tests/statistics and numerical data; Respiratory function tests/diagnosis; Reference values.

Introdução

A interpretação da função pulmonar é habitualmente baseada em comparações dos dados obtidos de um paciente individual com valores de referência (previstos) derivados de

*Trabalho realizado no Laboratório de Função Pulmonar, Centro Diagnóstico Brasil, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Carlos A. C. Pereira. Avenida Irai, 393, conj. 34, CEP 04082-001 São Paulo, SP, Brasil.

Tel. 55 11 5543-8070. E-mail: pereirac@uol.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 20/1/2014. Aprovado, após revisão, em 23/6/2014.

indivíduos saudáveis. Idealmente, os valores de referência devem ser derivados de uma população semelhante à dos indivíduos testados, usando-se equipamentos adequados e procedimentos padronizados.⁽¹⁾

Os valores para a função pulmonar diferem substancialmente entre as diversas regiões do mundo, o que tem sido atribuído a fatores antropométricos, ambientais, sociais e genéticos, assim como a fatores técnicos.⁽¹⁻⁴⁾ Tentativas para a compilação de equações de diferentes autores foram realizadas para a Europa em 1983⁽⁵⁾ e, novamente, em 1993.⁽⁶⁾ Tais recomendações do grupo de trabalho foram aceitas e tornadas oficiais pela *European Respiratory Society* (ERS), com a recomendação para seu uso generalizado na Europa.

Em 2005, uma diretriz conjunta da *American Thoracic Society* (ATS) e da ERS recomendou que as equações derivadas pelo estudo *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) fossem adotadas nos EUA, porém não endossou o uso de equações para a Europa, recomendando que novos valores de referência fossem obtidos.⁽¹⁾ Essa recomendação se baseou na derivação de valores de referência para espirometria em diversos países europeus após 1993, os quais demonstraram que as equações propostas por Quanjer et al. subestimavam os valores previstos.⁽⁶⁻¹⁰⁾ Esse achado foi confirmado por diversos estudos publicados após 2005.⁽¹¹⁻¹⁵⁾ Resultados semelhantes foram observados quando valores de referência derivados para a população brasileira foram comparados com os propostos por Quanjer et al.^(6,16,17)

Diversas limitações foram apontadas na derivação das equações compiladas por aquele grupo de autores e uma sugestão para o abandono daqueles valores de referência foi feita,⁽¹⁸⁾ embora ainda hoje trabalhos sejam publicados com tais valores de referência.

Em 2012, uma proposta ainda mais ousada foi sugerida por Quanjer et al.: uma derivação de equações universais.⁽¹⁹⁾ Dados de valores de referência derivados de 72 centros de 33 países foram cedidos para derivação das equações. Na América Latina, valores derivados a partir do Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar (PLATINO), que incluiu indivíduos com mais de 40 anos, foram cedidos.⁽²⁰⁾ Resolvemos não enviar as equações derivadas para adultos da população brasileira pelas limitações

observadas no estudo anterior daquele grupo de autores⁽⁶⁾ e por não acreditar que uma equação universal para a função pulmonar seja possível. Os proponentes da equação universal reconhecem que os dados incluídos provenientes da América Latina são escassos, e que aquela equação não deveria ser usada no continente.

Entretanto, valores para caucasianos foram sugeridos, e testamos a hipótese de que tais valores poderiam se ajustar a nossa população.

Métodos

Os valores previstos para caucasianos propostos pela ERS *Global Lung Function Initiative* (GLI)^(19,21) foram calculados para os sexos masculino e feminino, utilizando-se dados de sexo, estatura e idade encontrados em um estudo com valores de referência para a população brasileira.⁽¹⁶⁾ Os pacientes selecionados preencheram um questionário respiratório padronizado,⁽²²⁾ eram não fumantes e assintomáticos respiratórios e não apresentavam doenças cardiopulmonares. Na amostra brasileira foram incluídos 270 indivíduos do sexo masculino (idade entre 25 e 86 anos e estatura entre 152 e 192 cm) e 373 indivíduos do sexo feminino (idade entre 20 e 85 anos e estatura entre 137 e 182 cm).

As equações derivadas para o sexo masculino foram as seguintes⁽¹⁶⁾:

$$CVF = E \times 0,0517 - I \times 0,0207 - 3,18 \text{ (limite inferior da normalidade [LIN] = -0,90)}$$

$$VEF_1 = E \times 0,0338 - I \times 0,0252 - 0,789 \text{ (LIN = -0,76)}$$

$$VEF_1/CVF \times 100 = 120,3 - E \times 0,175 - I \times 0,197 \text{ (LIN = -7,6)}$$

onde E é a estatura em cm e I é a idade em anos.

As equações derivadas para o sexo feminino foram as seguintes⁽¹⁶⁾:

$$CVF = E \times 0,041 - I \times 0,0189 - 2,848 \text{ (LIN = -0,64)}$$

$$VEF_1 = E \times 0,0314 - I \times 0,0203 - 1,353 \text{ (LIN = -0,61)}$$

$$VEF_1/CVF \times 100 = 111,5 - E \times 0,140 - I \times 0,158 \text{ (LIN = -8,3)}$$

A equação a partir do estudo GLI deriva os parâmetros através da seguinte equação:

$$\log(Y) = 5a + b \times \log(H) + c \times \log(A) + AS + d \times \text{grupo}$$

onde Y é a variável dependente, H é a estatura em cm, A é a idade em anos, e AS é *age-spline* (variável interpolante para a idade).

O grupo assume o valor de 1 para os caucasianos, que foi utilizado no presente estudo. A equação brasileira para CVF e VEF₁ é linear:

$$Y = a \times E - b \times I - \text{constante}$$

Os valores médios encontrados na amostra brasileira para CVF, VEF₁, VEF₁/CVF e seus limites inferiores foram comparados com os valores previstos a partir do GLI, calculados com base na idade e na estatura individual da amostra brasileira. As comparações foram feitas por teste de t pareado.

A seguir, tomando por base os valores brasileiros, foi feita uma regressão linear entre a idade como variável independente e a estatura como variável dependente. Pelas equações de regressão, sendo os valores de r significantes, foi calculado o valor esperado para a estatura para os valores de idade de 25, 50 e 75 anos em ambos os sexos. Para essas combinações, os valores derivados para as equações GLI e brasileiras foram tabulados e comparados.

Todos os procedimentos estatísticos foram realizados pelo programa IBM SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA).

Resultados

As diferenças das médias dos valores encontrados nas equações brasileiras e dos valores previstos nas equações da GLI, incluindo os limites inferiores, são mostradas na Tabela 1. No sexo masculino, os valores encontrados para todas as variáveis estudadas foram significativamente maiores na amostra brasileira que os previstos pelas equações da GLI. No sexo feminino, tais diferenças foram praticamente nulas, exceto para o limite inferior da relação VEF₁/CVF, para a qual os valores brasileiros foram significativamente maiores.

Quando os dados tabulados para as diversas combinações de idade e estatura foram comparados, dados adicionais puderam ser observados (Tabelas 2 e 3). Nos homens, as diferenças se tornaram mais evidentes em indivíduos com menor estatura e maior idade. Para a CVF, em indivíduos com 75 anos, as diferenças para CVF e limite inferior da

CVF foram de 0,36 L e 0,38 L, respectivamente. Para esses mesmos indivíduos, a diferença de VEF₁ e de seu limite inferior foi de 0,29 L para ambos.

Chama também a atenção o menor valor da relação VEF₁/CVF prevista por GLI, sendo essa diferença acentuada com a idade.

Discussão

No presente estudo, a equação universal proposta para valores espirométricos se mostrou incapaz de prever com precisão esses valores na população brasileira.

Diversas equações para valores de referência foram publicadas nas últimas décadas. Os valores esperados para indivíduos com uma dada combinação de idade e estatura podem diferir consideravelmente.⁽¹⁻³⁾

Tais variações podem ser explicadas pelos critérios de seleção das populações 'normais', pelos equipamentos usados, pelas técnicas de medição, pela variabilidade biológica das populações, por fatores socioeconômicos e ambientais, assim como pelos modelos estatísticos utilizados na análise dos dados.

Em 2005, uma diretriz sobre função pulmonar foi publicada conjuntamente pela ATS e ERS.⁽¹⁾ Valores de referência a serem adotados foram sugeridos para crianças e adultos norte-americanos; porém, valores para outros locais foram deixados em aberto. Essa falta de recomendação levou um grupo de autores, liderados por Quanjer, a fundar a GLI em Berlim em 2008. Em abril de 2010, o grupo recebeu, à semelhança do anteriormente ocorrido,^(5,6) a chancela da ERS como uma força-tarefa.⁽¹⁹⁾ Em 2012, valores derivados de dados enviados de diversos locais foram, à semelhança do ocorrido em 1993 com dados europeus,⁽⁶⁾ agrupados, e valores de referência para indivíduos de 3 a 95 anos foram sugeridos. No total, 74.187 indivíduos não fumantes de 26 países de cinco continentes foram incluídos em equações derivadas pela combinação de diversos estudos. Os dados relativos à América do Sul, derivados de um estudo latino-americano⁽²⁰⁾ e de uma amostra de crianças no México,⁽²³⁾ foram desconsiderados por diferenças na estatura e nos valores previstos, além da falta de dados para indivíduos entre 25 e 40 anos. Entretanto, pelo suplemento publicado, 178 casos de brasileiros caucasianos foram incluídos.⁽¹⁹⁾

Tabela 1 – Diferenças das médias das variáveis estudadas por sexo, calculadas pela subtração dos valores previstos encontrados na população brasileira⁽¹⁶⁾ daqueles previstos pelas equações da *Global Lung Function Initiative*.^{(19,21)a}

| Variáveis | Sexo | | | | | |
|-----------------------|-------------|-------|---------|--------------|-------|-------|
| | Masculino | | | Feminino | | |
| | Δ | t | p | Δ | t | p |
| CVF | 0,29 ± 0,62 | 7,81 | < 0,001 | -0,01 ± 0,38 | -0,75 | 0,46 |
| LI | 0,30 ± 0,59 | 9,41 | < 0,001 | 0,01 ± 0,38 | 0,65 | 0,52 |
| VEF ₁ | 0,28 ± 0,50 | 9,06 | < 0,001 | 0,00 ± 0,33 | 0,36 | 0,72 |
| LI | 0,29 ± 0,48 | 10,12 | < 0,001 | -0,02 ± 0,33 | -0,93 | 0,36 |
| VEF ₁ /CVF | 0,93 ± 4,89 | 3,14 | 0,002 | 0,02 ± 5,00 | 0,06 | 0,95 |
| LI | 3,27 ± 4,71 | 11,43 | < 0,001 | 3,68 ± 5,23 | 13,55 | 0,001 |

LI: limite inferior. ^aValores expressos em média ± dp.

Tabela 2 – Comparação entre valores espirométricos previstos para a população brasileira⁽¹⁶⁾ e aqueles previstos pelas equações da *Global Lung Function Initiative* (GLI)^(19,21) para combinações de idade e estatura em indivíduos do sexo masculino.

| Variáveis | Idade, anos | Altura, cm | Pereira et al. ⁽¹⁶⁾ | GLI ^(19,21) |
|-----------------------|-------------|------------|--------------------------------|------------------------|
| CVF, L | 25 | 175 | 5,35 | 5,18 |
| | 50 | 170 | 4,58 | 4,48 |
| | 75 | 165 | 3,80 | 3,44 |
| LI | 25 | 175 | 4,45 | 4,19 |
| | 50 | 170 | 3,68 | 3,50 |
| | 75 | 165 | 2,90 | 2,52 |
| VEF ₁ , L | 25 | 175 | 4,50 | 4,35 |
| | 50 | 170 | 3,69 | 3,56 |
| | 75 | 165 | 2,90 | 2,61 |
| LI | 25 | 175 | 3,74 | 3,51 |
| | 50 | 170 | 2,93 | 2,78 |
| | 75 | 165 | 2,14 | 1,85 |
| VEF ₁ /CVF | 25 | 175 | 0,85 | 0,85 |
| | 50 | 170 | 0,81 | 0,80 |
| | 75 | 165 | 0,77 | 0,76 |
| LI | 25 | 175 | 0,77 | 0,73 |
| | 50 | 170 | 0,73 | 0,69 |
| | 75 | 165 | 0,69 | 0,62 |

LI: limite inferior.

Tabela 3 – Comparação entre valores espirométricos previstos para a população brasileira⁽¹⁶⁾ e aqueles previstos pelas equações da *Global Lung Function Initiative* (GLI)^(19,21) para combinações de idade e estatura em indivíduos do sexo feminino.

| Variáveis | Idade, anos | Altura, cm | Pereira et al. ⁽¹⁶⁾ | GLI ^(19,21) | |
|-----------|-----------------------|------------|--------------------------------|------------------------|------|
| CVF, L | 25 | 162 | 3,82 | 3,84 | |
| | 50 | 158 | 3,18 | 3,24 | |
| | 75 | 153 | 2,47 | 2,31 | |
| | LI | 25 | 162 | 3,18 | 3,07 |
| LI | 50 | 158 | 2,54 | 2,53 | |
| | 75 | 153 | 1,83 | 1,63 | |
| | VEF ₁ , L | 25 | 162 | 3,23 | 3,30 |
| | | 50 | 158 | 2,60 | 2,60 |
| 75 | | 153 | 1,90 | 1,79 | |
| LI | | 25 | 162 | 2,62 | 2,65 |
| | 50 | 158 | 1,93 | 2,03 | |
| | 75 | 153 | 1,32 | 1,28 | |
| | VEF ₁ /CVF | 25 | 162 | 0,85 | 0,87 |
| 50 | | 158 | 0,81 | 0,81 | |
| 75 | | 153 | 0,78 | 0,78 | |
| LI | | 25 | 162 | 0,77 | 0,75 |
| | 50 | 158 | 0,73 | 0,70 | |
| | 75 | 153 | 0,68 | 0,64 | |

LI: limite inferior.

Os valores para caucasianos foram derivados especialmente de cinco grandes estudos: dois norte-americanos^(24,25) e três europeus.^(7,10,13) É interessante notar que os valores derivados por aqueles estudos diferem, o que foi atribuído aos diferentes equipamentos utilizados. Entretanto, diversos fatores, tais como seleção da amostra, técnicas de medição e controle de qualidade também influenciam os resultados obtidos, o que complica a agregação de diferentes estudos.

Comparando a equação GLI com os dados derivados de uma amostra brasileira utilizada

para derivação de valores de referência,⁽¹⁶⁾ nós observamos que tal equação resulta em valores menores no sexo masculino, tanto para os valores previstos quanto para seus limites inferiores. No sexo feminino, os valores são bastante semelhantes, exceto quanto à relação VEF₁/CVF e seu limite inferior, maiores na amostra brasileira. Esses achados indicam que a utilização da equação GLI irá deixar de diagnosticar reduções da CVF e, portanto, terá menor sensibilidade na detecção de distúrbios restritivos no sexo masculino. Em ambos os sexos, a sensibilidade para o diagnóstico

de distúrbio obstrutivo será menor com o uso das equações da GLI, visto que o limite inferior para a relação VEF₁/CVF é significativamente menor, especialmente em indivíduos com idade mais avançada.

As diferenças entre os valores previstos para a relação VEF₁/CVF e os limites inferiores calculados pela equação da GLI são variáveis devido ao modelo de regressão aplicado; porém, são, em média, de 0,11 para o sexo masculino e de 0,12 para o sexo feminino,⁽²¹⁾ o que excede os valores derivados no Brasil (0,08 no sexo masculino e 0,09 no sexo feminino).⁽¹⁶⁾

Estudos recentes compararam o diagnóstico espirométrico pela equação sugerida pelo GLI e outras. Um estudo comparou os diagnósticos espirométricos por três equações em 17.572 testes de indivíduos de 18-85 anos de idade provenientes de laboratórios na Austrália e na Polônia.⁽²⁶⁾ As equações derivadas do GLI mostraram valores superiores àquelas derivadas por Quanjer et al.,⁽⁶⁾ como já esperado. Diferenças nos limites inferiores resultaram em uma redução significativa no diagnóstico de distúrbio restritivo quando a equação GLI foi comparada à equação NHANES III, embora essa tenha sido incorporada à equação GLI (mas constituindo menos de 4% da amostra). O distúrbio restritivo foi diagnosticado em 22,6% pela equação NHANES III em comparação a 17,1% pela equação GLI, no sexo masculino. No sexo feminino, as proporções foram 22,8% e 8,1%, respectivamente.

Em outro estudo realizado na Tunísia, valores previstos localmente e aqueles sugeridos pelo GLI foram aplicados em 1.192 espirometrias consecutivas em adultos de 18-60 anos.⁽²⁷⁾ Novamente, o diagnóstico de distúrbio restritivo foi realizado em maior proporção pelo uso da equação local (19,0%) em comparação à derivada pelo GLI (8,4%).

Os achados dos estudos acima não são surpreendentes, dado o largo intervalo para a determinação dos limites inferiores pela equação GLI, resultado da junção de diversas equações com controle de qualidade e resultados diferentes.

Em conclusão, os valores sugeridos pela equação multiétnica sugerida pela GLI, derivada para caucasianos, diferem significativamente dos valores derivados para indivíduos caucasianos do sexo masculino no Brasil. No sexo feminino, os valores derivados são semelhantes para CVF, VEF₁ e seus limites inferiores. Para ambos os

sexos, o limite inferior da relação VEF₁/CVF é significativamente menor pela equação GLI.

Referências

1. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
2. Baur X, Isringhausen-Bley S, Degens P. Comparison of lung-function reference values. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999;72(2):69-83. <http://dx.doi.org/10.1007/s004200050341>
3. Duong M, Islam S, Rangarajan S, Teo S, O'Byrne PM, Schünemann HJ, Igumbor E, et al. Global differences in lung function by region (PURE): an international, community-based prospective study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(8):599-609. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70164-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70164-4)
4. Yamine S, Latzi P. What are the causes of global differences in lung function. *Lancet Resp Med*. 2013;1(8):586-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70176-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70176-0)
5. Standardized lung function testing. Report working party. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1983;19 Suppl 5:1-95.
6. Quanjer PhH, Tammeling GJ, Cotes JE, Petersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J*. 1993;6 Suppl 16:5-40. <http://dx.doi.org/10.1183/09041950.005s1693>
7. Brändli O, Schindler C, Künzli N, Keller R, Perruchoud AP. Lung function in healthy never smoking adults: reference values and lower limits of normal of a Swiss population. *Thorax*. 1996;51(3):277-83. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.51.3.277>
8. Roca J, Burgos F, Sunyer J, Saez M, Chinn S, Antó JM, et al. Reference values for forced spirometry. Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. 1998;11(6):1354-62. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.11061354>
9. Langhammer A, Johnsen R, Gulsvik A, Holmen TL, Bjermer L. Forced spirometry reference values for Norwegian adults: the Bronchial Obstruction in Nord-Trøndelag Study. *Eur Respir J*. 2001;18(5):770-9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.01.00255301>
10. Falaschetti E, Laiho J, Primatesta P, Purdon S. Prediction equations for normal and low lung function from the Health Survey for England. *Eur Respir J*. 2004;23(3):456-63. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00055204>
11. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(12):1316-25. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200601-0230C>
12. Pistelli F, Bottai M, Carrozzi L, Baldacci S, Simoni M, Di Pede F, et al. Reference equations for spirometry from a general population sample in central Italy. *Respir Med*. 2007;101(4):814-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2006.06.032>
13. Kuster SP, Kuster D, Schindler C, Rochat MK, Braun J, Held L, Brändli O. Reference equations for lung function screening of healthy never-smoking adults aged 18-80 years. *Eur Respir J*. 2008;31(4):860-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00091407>
14. Koch B, Schäper C, Ewert R, Völzke H, Obst A, Friedrich N, et al. Lung function reference values indifferent

- German populations. *Respir Med.* 2011;105(3):352-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.10.014>
15. Kontakiotis T, Boutou AK, Ioannidis D, Papakosta D, Argyropoulou P. Spirometry values in a Greek population: is there an appropriate reference equation? *Respirology.* 2011;16(6):947-52. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02002.x>
 16. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397-406. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>
 17. Duarte AA, Pereira CA, Rodrigues SC. Validation of new Brazilian predicted values for forced spirometry in caucasians and comparison with predicted values obtained using other reference equations. *J Bras Pneumol.* 2007;33(5):527-35.
 18. Degens P, Merget R. Reference values for spirometry of the European Coal and Steel Community: time for change. *Eur Respir J.* 2008;31(3):687-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00145507>
 19. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1324-43. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00080312>
 20. Pérez-Padilla R, Valdivia G, Mui-o A, López MV, Márquez MN, Montes de Oca M, et al. Spirometric reference values in 5 large Latin American cities for subjects aged 40 years or over [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol.* 2006;42(7):317-25. <http://dx.doi.org/10.1157/13090581>
 21. Global Lung Function Initiative [homepage on the Internet]. Berlin: the Initiative; [updated 2013 Apr 1; cited 2013 Nov 22]. Manufacturers; [about 11 screens]. Available from: <http://www.lungfunction.org/93-manufacturers.html>
 22. Ferris BG. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis.* 1978;118(6 Pt 2):1-120.
 23. Pérez-Padilla R, Regalado-Pineda J, Rojas M, Catalán M, Mendoza L, Rojas R, Chapela R. Spirometric function in children of Mexico City compared to Mexican-American children. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35(3):177-83. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.10232>
 24. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general US population. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(1):179-87. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.159.1.9712108>
 25. Centers for Disease Control and Prevention; National Center for Health Statistics; Data Dissemination Branch. National Health and Nutrition Examination Survey IV. Hyattsville, MD: CDC; 2012.
 26. Quanjer PH, Brazzale DJ, Boros PW, Pretto JJ. Implications of adopting the Global Lungs Initiative 2012 all-age reference equations for spirometry. *Eur Respir J.* 2013;42(4):1046-54. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00195512>
 27. Ben Saad H, El Attar MN, Hadj Mabrouk K, Abdelaziz AB, Abdelghani A, Bousarsar M, et al. The recent multi-ethnic global lung initiative 2012 (GLI2012) reference values don't reflect contemporary adult's North African spirometry. *Respir Med.* 2013;107(2):2000-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.10.015>

Sobre os autores

Carlos Alberto de Castro Pereira

Professor. Programa de Pós-Graduação, Universidade Federal de São Paulo; e Médico. Laboratório de Função Pulmonar, Centro Diagnóstico Brasil, São Paulo (SP) Brasil.

Andrezza Araujo Oliveira Duarte

Professora de Pneumologia. Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande (PB) Brasil.

Andrea Gimenez

Médica. Laboratório de Função Pulmonar, Centro Diagnóstico Brasil, São Paulo (SP) Brasil.

Maria Raquel Soares

Médica. Laboratório de Função Pulmonar, Centro Diagnóstico Brasil, São Paulo (SP) Brasil.

Anemia em pacientes internados com tuberculose pulmonar*

Anemia in hospitalized patients with pulmonary tuberculosis

Marina Gribel Oliveira, Karina Neves Delogo, Hedi Marinho de Melo Gomes de Oliveira, Antonio Ruffino-Netto, Afranio Lineu Kritski, Martha Maria Oliveira

Resumo

Objetivo: Descrever a prevalência de anemia e de seus tipos em pacientes internados com tuberculose pulmonar. **Métodos:** Estudo descritivo e longitudinal com pacientes com tuberculose pulmonar hospitalizados em dois hospitais de referência na cidade do Rio de Janeiro (RJ). Foram avaliados o índice de massa corpórea (IMC), dobra cutânea tricéptica (DCT), área muscular do braço (AMB), VHS, volume globular médio e *red blood cell distribution width* (RDW, índice de anisocitose eritrocitária), assim como os níveis de proteína C reativa, hemoglobina, transferrina e ferritina. **Resultados:** Foram incluídos 166 pacientes, sendo 126 (75,9%) do sexo masculino. A média de idade foi de $39,0 \pm 10,7$ anos. Alguns dados não estavam disponíveis para todos os pacientes: 18,7% eram portadores de HIV; 64,7% eram etilistas; as prevalências de anemia da doença crônica e de anemia ferropriva foram, respectivamente, de 75,9% e 2,4%; e 68,7% apresentaram baixo peso (média do IMC = $18,21 \text{ kg/m}^2$). Com base em DCT e AMB, respectivamente, 126/160 pacientes (78,7%) e 138/157 pacientes (87,9%) foram considerados desnutridos. A presença de anemia associou-se às seguintes variáveis: sexo masculino ($p = 0,03$), baixo peso ($p = 0,0004$), baixo volume globular médio ($p = 0,03$), alto RDW ($p = 0,0003$), alto nível de ferritina ($p = 0,0005$) e de VHS ($p = 0,004$). Houve diferenças significativas entre pacientes anêmicos e não anêmicos em relação a IMC ($p = 0,04$), DCT ($p = 0,003$) e VHS ($p < 0,001$). **Conclusões:** Nesta amostra, a proporção de pacientes com tuberculose pulmonar classificados com baixo peso e desnutrição foi elevada, assim como a prevalência de anemia da doença crônica. Além disso, a anemia associou-se a VHS elevada e desnutrição.

Descritores: Tuberculose pulmonar; Anemia; Desnutrição; Ferro.

Abstract

Objective: To describe the prevalence of anemia and of its types in hospitalized patients with pulmonary tuberculosis. **Methods:** This was a descriptive, longitudinal study involving pulmonary tuberculosis inpatients at one of two tuberculosis referral hospitals in the city of Rio de Janeiro, Brazil. We evaluated body mass index (BMI), triceps skinfold thickness (TST), arm muscle area (AMA), ESR, mean corpuscular volume, and red blood cell distribution width (RDW), as well as the levels of C-reactive protein, hemoglobin, transferrin, and ferritin. **Results:** We included 166 patients, 126 (75.9%) of whom were male. The mean age was 39.0 ± 10.7 years. Not all data were available for all patients: 18.7% were HIV positive; 64.7% were alcoholic; the prevalences of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia were, respectively, 75.9% and 2.4%; and 68.7% had low body weight (mean BMI = 18.21 kg/m^2). On the basis of TST and AMA, 126 (78.7%) of 160 patients and 138 (87.9%) of 157 patients, respectively, were considered malnourished. Anemia was found to be associated with the following: male gender ($p = 0.03$); low weight ($p = 0.0004$); low mean corpuscular volume ($p = 0.03$); high RDW ($p = 0.0003$); high ferritin ($p = 0.0005$); and high ESR ($p = 0.004$). We also found significant differences between anemic and non-anemic patients in terms of BMI ($p = 0.04$), DCT ($p = 0.003$), and ESR ($p < 0.001$). **Conclusions:** In this sample, high proportions of pulmonary tuberculosis patients were classified as underweight and malnourished, and there was a high prevalence of anemia of chronic disease. In addition, anemia was associated with high ESR and malnutrition.

Keywords: Tuberculosis, pulmonary; Anemia; Malnutrition; Iron.

*Trabalho realizado no Centro de Pesquisas em Tuberculose, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Endereço para correspondência: Martha Maria Oliveira. Rua Porto Seguro, 54, Ilha do Governador, CEP 21931-060, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tel. 55 21 2562-2426. Fax: 55 21 2562-2431. E-mail: martholiveira@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/Ministério de Ciência e Tecnologia (CNPq/MCT), processos CNPq/INCT 573548/2008-0 e 478033/2009-5, e da Fundação Estadual de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro, processo E26/110.974/2011.

Recebido para publicação em 14/05/2013. Aprovado, após revisão, em 27/6/2014.

Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde, um terço da população mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*. O número anual de novos casos de tuberculose é estimado em cerca de 8,8 milhões, e a maioria está concentrada em 22 países, entre os quais o Brasil ocupa o 18º lugar.⁽¹⁾

O Brasil apresenta aproximadamente 85 mil casos por ano e cerca de 5 mil mortes associadas à tuberculose. O coeficiente de incidência de tuberculose para o país foi de 37,2/100.000 habitantes. O estado do Rio de Janeiro tem a maior taxa de incidência anual de tuberculose do país (73,27/100.000 habitantes), assim como a maior taxa de mortalidade (5,0/100.000 habitantes).⁽²⁾

A Organização Mundial de Saúde assinala como as principais causas para a gravidade da situação mundial da tuberculose a desigualdade social, o envelhecimento da população, os grandes movimentos migratórios e o advento da AIDS a partir da década de 80 do século passado.⁽³⁾ Além da AIDS, outros fatores de risco para tuberculose são o etilismo, o tabagismo, a história de tuberculose, o diabetes mellitus, a desnutrição e as baixas condições socioeconômicas.⁽⁴⁾

A associação entre tuberculose e desnutrição consiste em duas interações: o efeito da tuberculose no estado nutricional e o efeito da desnutrição nas manifestações clínicas da tuberculose, devido ao comprometimento imunológico dos pacientes.^(3,5) A anemia tem sido observada entre 32% e 94% dos pacientes com tuberculose.⁽⁶⁻⁸⁾

A deficiência de ferro é a mais comum deficiência de micronutrientes no mundo, e inúmeros relatos têm avaliado a associação de níveis séricos de ferro com a presença de anemia ferropriva.^(9,10) Entretanto, existem controvérsias sobre a administração de ferro, pois alguns estudos revelam que a carência de ferro aumenta a suscetibilidade aos processos infecciosos, enquanto outros relatam que o excesso de ferro é mais prejudicial ao organismo humano e que a deficiência de ferro teria até um papel protetor contra as infecções.⁽¹¹⁾

No grupo das anemias caracterizadas por distúrbios do metabolismo do ferro, podemos classificar a anemia ferropriva e a anemia da doença crônica como sendo as mais comuns.⁽¹²⁾

A anemia ferropriva representa a deficiência nutricional de maior ocorrência em todo mundo, atingindo principalmente indivíduos que residem

em países em desenvolvimento. Ocorre como resultado de perda sanguínea crônica, perdas urinárias, ingestão e/ou absorção deficiente de ferro e aumento do volume sanguíneo. Na anemia ferropriva ocorre a diminuição dos níveis plasmáticos de ferro, limitando a eritropoese. Os grupos mais vulneráveis para o desenvolvimento desse tipo de anemia são lactentes, crianças menores de 5 anos e mulheres em idade fértil.⁽¹²⁾

A anemia da doença crônica, também chamada de anemia da inflamação, é uma síndrome clínica que se caracteriza pelo desenvolvimento da anemia em pacientes que apresentam doenças infecciosas (fúngicas, bacterianas ou virais), tais como a tuberculose, doenças inflamatórias, doenças autoimunes e doenças neoplásicas.⁽¹³⁾ Caracteriza-se por uma anemia de grau leve a moderado, normocítica e hipocrômica, podendo ainda ocorrer hipocromia e microcitose em 20-30% dos pacientes. No entanto, a microcitose, quando ocorre, não é tão acentuada como na anemia ferropriva.⁽¹²⁾ Esse tipo de anemia está associado à diminuição da concentração do ferro sérico e da capacidade total de ligação do ferro, assim como a níveis aumentados de ferritina.⁽¹³⁾

Em pacientes com tuberculose ativa, são poucos os estudos que, ao avaliarem a presença de anemia, distinguiram se essa era associada ao déficit de ferro ou à doença crônica ou que tenham identificado variáveis associadas a sua ocorrência.⁽⁶⁻⁸⁾

O presente estudo visou descrever o tipo de anemia prevalente nos pacientes com tuberculose pulmonar e sua relação com o estado nutricional e clínico desses pacientes em comparação com pacientes não anêmicos.

Métodos

Trata-se de um estudo descritivo, de corte transversal e prospectivo, que incluiu pacientes com diagnóstico de tuberculose pulmonar ativa internados consecutivamente em um de dois hospitais de referência para tuberculose no estado do Rio de Janeiro (Instituto Estadual de Doenças do Tórax Ary Parreiras e Hospital Estadual Santa Maria, ambos localizados na cidade do Rio de Janeiro) e que iniciaram o esquema antituberculose no período entre março de 2007 e dezembro de 2010. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram excluídos pacientes com idade inferior a 18 anos ou superior a 60 anos, aqueles com

tratamento prévio de tuberculose ou em uso de fármacos antituberculose por período superior a sete dias, portadores de diabetes mellitus em insulinoaterapia, portadores de insuficiência renal em diálise peritoneal ou hemodiálise, pacientes hemotransfundidos nos 3 meses anteriores à inclusão no estudo e mulheres no período de gestação ou lactação. Para a coleta de dados no grupo de estudo, foram utilizados um questionário padronizado e consulta aos prontuários médicos, assim como foram realizadas coletas de amostras de sangue e avaliação médica e nutricional em até sete dias após o início do tratamento medicamentoso. O uso abusivo de álcool foi caracterizado como a ingestão diária de 30 g ou mais para homens e de 24 g ou mais para mulheres. O questionário CAGE, cujo nome é um acrônimo de suas quatro questões, foi utilizado para a identificação de abuso de álcool.⁽¹⁴⁾

Para a avaliação nutricional, foram realizadas as seguintes aferições: peso, altura e índice de massa corpórea (IMC), para a classificação de baixo peso,⁽¹⁵⁾ assim como dobra cutânea tricipital (DCT) e área muscular do braço (AMB), para a classificação de desnutrição.^(15,16)

Para a classificação e diferenciação dos tipos de anemia estudados, foram analisados os seguintes parâmetros: hemoglobina, transferrina, ferritina e volume globular médio (VGM). O *red blood cell distribution width* (RDW, índice de anisocitose eritrocitária) foi utilizado para avaliar a presença de anisocitose. Essa classificação pode ser vista no Quadro 1. Ademais, foram realizadas dosagens de proteína C reativa (PCR), VHS e teste anti-HIV. Todos os exames foram realizados em um laboratório certificado pelo Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos da Sociedade Brasileira de Patologia

Clínica. A anemia ferropriva foi caracterizada por níveis reduzidos de ferro e de ferritina e níveis aumentados de transferrina, enquanto a anemia da doença crônica foi caracterizada por níveis reduzidos de ferro e transferrina e níveis aumentados de ferritina.⁽¹³⁾

Para a análise estatística, utilizaram-se estatísticas descritivas, tais como amplitude de variação (valor mínimo e máximo), média, desvio-padrão, mediana, intervalo interquartilico e IC95%. Foram utilizados o teste de Kolmogorov-Smirnov para a verificação da normalidade das variáveis e o teste de Levene para a comparação de igualdade das variâncias. O teste t de Student foi utilizado para comparar médias com distribuição normal entre os pacientes com e sem anemia. A ANOVA também foi utilizada para estimar diferenças entre as variáveis quantitativas e foi utilizado o teste de qui-quadrado para avaliar a associação entre variáveis categóricas. Na identificação de variáveis associadas com anemia, a presença de covariáveis confundidoras foi avaliada por meio de análise de regressão logística multivariada. Foram incluídas no modelo as covariáveis que apresentaram valores de p inferiores a 0,20 na análise bivariada. Considerou-se como estatisticamente significativa os valores de p menores que 0,05. As análises foram realizadas com o auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 16.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

O estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Protocolo no. 004/05 em 28/04/2005).

Resultados

Foram incluídos 166 pacientes, sendo 126 (75,9%) do sexo masculino. A média de idade dos pacientes foi de $39,0 \pm 10,7$ anos. Em nossa amostra, 62,5% (95/152) dos pacientes eram não-brancos; 18,7% (18/96) estavam infectados por HIV; 64,7% (97/150) foram considerados etilistas através do questionário CAGE; 74,7% (118/158) foram classificados como fumantes e ex-fumantes, e 30,1% (47/156) relataram uso de drogas ilícitas. Entre os 166 pacientes, 18 (10,9%) eram não anêmicos e 148 (89,1%) apresentavam anemia, sendo essa do tipo ferropriva em 4 (2,4%) e do tipo da doença crônica em 126 (75,9%); não

Quadro 1 – Parâmetros para a avaliação dos tipos de anemia estudados.

| Parâmetros bioquímicos | Anemia da doença crônica | Anemia ferropriva |
|------------------------|--------------------------|-------------------|
| Transferrina | Diminuída ou normal | Aumentada |
| Ferritina | Normal ou aumentada | Diminuída |
| VGM | Diminuído ou normal | Diminuída |
| RDW | Normal ou aumentado | Aumentado |

VGM: volume globular médio; e RDW: *red blood cell distribution width* (índice de anisocitose eritrocitária).

foi possível essa diferenciação nos 18 pacientes restantes.

Foram observados baixos níveis de hemoglobina (média, 10,86 ± 2,04 g/dL) em 89,2% dos pacientes; de transferrina (média, 177,28 ± 58,71 mg/dL), em 65,3%; e de VGM (média, 82,00 ± 7,77 fL), em 39,7%; assim como níveis elevados de ferritina (média, 520,68 ± 284,26 ng/mL), em 52,7%; de RDW (média, 16,36 ± 3,47%), em 55,4%; de PCR (média, 5,84 ± 4,22 mg/dL), em 98,2%; e de VHS (média, 60,30 ± 39,84 mm/h), em 84,3%.

Segundo o IMC, a proporção de pacientes com baixo peso foi de 68,7% (n = 88/128; média, 18,21 ± 2,93 kg/m²). Utilizando-se a DCT como parâmetro, observou-se desnutrição (leve, moderada e grave) em 78,7% dos pacientes (n = 126/160; média, 6,16 ± 3,83 mm). Por meio da AMB, a desnutrição nos diferentes graus foi observada em 87,9% dos pacientes (n = 138/157; média, 24,41 ± 9,86 cm²).

Na análise das variáveis sociodemográficas e clínicas entre os pacientes anêmicos e não anêmicos, houve uma associação da presença de anemia com sexo masculino (p = 0,03), assim como uma tendência de associação com pacientes fumantes e ex-fumantes (p = 0,05; Tabelas 1 e 2). Na Tabela 3, são descritas as variáveis nutricionais e laboratoriais entre os pacientes anêmicos e não anêmicos. Foram observadas associações da presença de anemia com as seguintes variáveis: IMC (p = 0,0004), VGM (p = 0,03), ferritina (p = 0,0005), RDW (p = 0,0003) e VHS (p = 0,004). Após a realização da análise

multivariada, apenas a variável VHS manteve-se como variável independente.

Na Tabela 4, são mostrados os resultados da correlação das variáveis nutricionais e laboratoriais com a presença de anemia. Em relação ao IMC e à DCT, observou-se uma média significativamente menor no grupo de anêmicos que no grupo de não anêmicos. Por outro lado, valores elevados de VHS estiveram associados significativamente ao grupo de pacientes anêmicos (p < 0,001). Entretanto, em relação à medida da AMB e os níveis de transferrina, ferritina e VGM, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de pacientes anêmicos e não anêmicos.

Discussão

No presente estudo, observou-se que a tuberculose pulmonar foi mais comum em adultos jovens, do sexo masculino, etilistas, tabagistas, usuários de drogas ilícitas e infectados pelo HIV; tais características são similares ao relatado em séries que avaliaram esse tipo de pacientes internados em hospitais gerais e de referência para tuberculose em nosso meio.^(17,18)

No presente estudo, a prevalência de anemia (89,2%) foi superior ao descrito em um estudo na Coreia do Sul (32%)⁽⁶⁾ e similar a séries descritas na Indonésia (63%),⁽⁷⁾ Tanzânia (96%)⁽⁸⁾ e Malawi (88%).⁽¹⁹⁾ Observamos, no presente estudo, uma proporção maior de anemia da doença crônica (75,9%) e menor de anemia ferropriva (2,4%), similar ao descrito em outros estudos,^(6,7) mas diferente ao relatado em um estudo.⁽⁸⁾ Na análise bivariada, a anemia foi mais comum entre pacientes

Tabela 1 – Distribuição de variáveis sociodemográficas estudadas entre os pacientes anêmicos e não anêmicos.^a

| Variáveis | Anêmicos (n = 148) | Não anêmicos (n = 18) | OR (IC95%) | p |
|--------------------------|-----------------------|--------------------------|------------------|------|
| Sexo | | | | |
| Masculino | 116 (78,4) | 10 (55,6) | 2,90 (1,05-7,95) | 0,03 |
| Feminino | 32 (21,6) | 8 (44,4) | | |
| Idade, anos ^b | 38,6 | 37,6 | | 0,71 |
| Tabagismo | | | | |
| Fumantes | 70 (47,3) | 9 (50,0) | 2,70 (0,98-7,41) | 0,05 |
| Ex-fumantes | 38 (25,7) | 1 (5,6) | | |
| Nunca fumantes | 32 (21,6) | 8 (44,4) | | |
| NI | 8 (5,4) | 0 (0,0) | | |
| Uso de drogas ilícitas | | | | |
| Sim | 43 (29,1) | 4 (22,2) | 1,58 (0,49-5,09) | 0,43 |
| Não | 95 (64,2) | 14 (77,8) | | |
| NI | 10 (6,8) | 0 (0,0) | | |

NI: não informado. ^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em média.

Tabela 2 – Distribuição das variáveis clínicas estudadas entre os pacientes anêmicos e não anêmicos.^a

| Variáveis | Anêmicos (n = 148) | Não anêmicos (n = 18) | OR (IC95%) | p |
|-----------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------|---------|
| HIV | | | | |
| Positivo | 17 (11,5) | 1 (5,6) | | |
| Negativo | 67 (45,3) | 11 (61,1) | 2,79 (0,33-23,1) | 0,32 |
| NI | 64 (43,2) | 6 (33,3) | | |
| Etilismo | | | | |
| Sim | 90 (60,8) | 7 (38,9) | | |
| Não | 45 (30,4) | 8 (44,4) | 2,28 (0,77-6,70) | 0,12 |
| NI | 13 (8,8) | 3 (16,7) | | |
| Nível de transferrina | | | | |
| Baixo | 86 (58,1) | 10 (55,6) | | |
| Normal | 44 (29,7) | 7 (38,9) | 1,36 (0,48-3,83) | 0,55 |
| NI | 18 (12,2) | 1 (5,8) | | |
| Nível de ferritina | | | | |
| Elevado | 77 (52) | 1 (5,6) | | |
| Normal | 49 (33,1) | 10 (55,6) | 24,6 (3,2-191,2) | 0,00005 |
| Baixo | 4 (2,7) | 7 (38,9) | | |
| NI | 18 (12,2) | 0 (0,0) | | |
| VGM | | | | |
| Baixo | 63 (42,6) | 3 (16,7) | | |
| Normal | 85 (57,4) | 15 (83,3) | 3,70 (1,02-13,35) | 0,03 |
| RDW | | | | |
| Baixo | 4 (2,7) | 12 (66,7) | | |
| Normal | 52 (35,1) | 6 (33,3) | 0,03 (0,004-0,26) | 0,0003 |
| Elevado | 92 (62,2) | 0 (0,0) | | |
| Nível de PCR | | | | |
| Normal | 2 (1,3) | 1 (0,6) | | |
| Elevado | 145 (98,0) | 17 (94,4) | 0,23 (0,02-2,72) | 0,21 |
| NI | 1 (0,7) | 0 (0,0) | | |
| VHS | | | | |
| Normal | 19 (12,8) | 7 (38,9) | | |
| Elevada | 129 (87,2) | 11 (61,1) | 0,23 (0,07-0,67) | 0,004 |

NI: não informado; VGM: volume globular médio; RDW: *red blood cell distribution width* (índice de anisocitose eritrocitária); e PCR: proteína C reativa. ^aValores expressos em n (%).

do sexo masculino, o que difere do descrito na literatura,⁽⁶⁻⁸⁾ mas tal associação não foi confirmada na análise multivariada; do mesmo modo, não se observou uma associação da presença de anemia com a presença de infecção por HIV, como relatado em outros estudos.^(8,19)

Na avaliação do estado nutricional utilizando o IMC, o baixo peso foi observado em 68,7% dos pacientes, superior ao descrito em um estudo realizado no Peru (21%)⁽²⁰⁾ e similar a outros realizados no Malawi^(4,21) e na Inglaterra,⁽²²⁾ provavelmente devido ao fato de que, naqueles estudos, foram incluídos apenas pacientes internados com uma elevada frequência de infecção por HIV.

Ao avaliarmos a DCT e a AMB, observou-se a presença de desnutrição em, respectivamente, 78,7% e 87,9% dos pacientes. Resultados similares foram descritos na literatura.⁽²²⁾ Em um estudo caso-controle,⁽²²⁾ foram relatadas reduções na DCT e na AMB de 13% e 20%, respectivamente, enquanto essas reduções foram de 35% e 19% em outro estudo, respectivamente.⁽²¹⁾

A quase totalidade dos pacientes incluídos em nosso estudo apresentou níveis elevados de PCR e VHS, resultados similares ao descrito na literatura.^(7,23,24) Acreditamos que a PCR e a VHS podem ser úteis como marcadores do efeito da terapia e da involução inflamatória, pois seus níveis decresceram ao longo do tratamento

Tabela 3 - Distribuição das variáveis antropométricas estudadas entre os pacientes anêmicos e não anêmicos.^a

| Variáveis | Anêmicos | Não anêmicos | OR (IC95%) | p |
|---------------------------------|------------|--------------|-------------------|--------|
| | (n = 148) | (n = 18) | | |
| IMC | | | | |
| Baixo peso | 82(55,4) | 6 (33,3) | 5,85 (2,00-17,07) | 0,0004 |
| Eutrofia | 25 (31,1) | 11 (61,1) | | |
| Sobrepeso | 3 (2,0) | 1 (5,6) | | |
| NI | 17(11,5) | 0 (0,0) | | |
| Estado nutricional (DCT) | | | | |
| Desnutrição grave | 85 (57,4) | 9 (50) | 2,24 (0,76-6,57) | 0,13 |
| Desnutrição leve/moderada | 30 (20,3) | 2 (11,1) | | |
| Eutrofia | 28 (18,9) | 6 (33,3) | | |
| NI | 5 (3,4) | 1 (5,6) | | |
| Estado nutricional (AMB) | | | | |
| Desnutrição grave | 117 (79,1) | 11 (61,1) | 2,56 (0,74-8,87) | 0,12 |
| Desnutrição leve/moderada | 8 (5,4) | 2 (11,1) | | |
| Eutrofia | 15 (10,1) | 4 (22,2) | | |
| NI | 8 (5,4) | 1 (5,6) | | |

IMC: índice de massa corpórea; NI: não informado; DCT: dobra cutânea tricipital; e AMB: área muscular do braço.

^aValores expressos em n (%).

Tabela 4 - Correlação das variáveis nutricionais e laboratoriais estudadas nos pacientes anêmicos e não anêmicos.

| Variáveis | Anêmicos | | Não anêmicos | | p* |
|--------------|----------|-----------------|--------------|-----------------|---------|
| | n | Média ± dp | n | Média ± dp | |
| IMC | 131 | 18,047 ± 2,85 | 17 | 19,55 ± 3,22 | 0,044 |
| DCT | 143 | 5,85 ± 3,44 | 17 | 8,7 ± 5,72 | 0,003 |
| AMB | 140 | 24,12 ± 9,95 | 17 | 26,88 ± 8,92 | 0,276 |
| Transferrina | 130 | 175,71 ± 59,64 | 17 | 189,29 ± 51,06 | 0,372 |
| Ferritina | 130 | 534,30 ± 266,98 | 17 | 416,54 ± 313,34 | 0,403 |
| VGM | 148 | 81,83 ± 7,99 | 18 | 83,42 ± 5,66 | 0,415 |
| RDW | 148 | 16,54 ± 3,50 | 18 | 14,94 ± 2,92 | 0,065 |
| PCR | 147 | 6,06 ± 4,23 | 18 | 4,04 ± 3,89 | 0,055 |
| VHS | 148 | 69,49 ± 39,56 | 18 | 25,89 ± 21,56 | < 0,001 |

IMC: índice de massa corpórea; DCT: dobra cutânea tricipital; AMB: área muscular do braço; VGM: volume globular médio; RDW: *red blood cell distribution width* (índice de anisocitose eritrocitária); e PCR: proteína C reativa. *Teste t de Student.

antituberculose e se normalizaram, coincidindo com o final da terapia (dados não mostrados).

As concentrações da maioria das proteínas estão elevadas na tuberculose, com exceção de transferrina e hemoglobina, que estão reduzidas.⁽²⁵⁾ Em nosso estudo, observamos concentrações baixas de transferrina e elevadas de ferritina, similar ao descrito por outros autores.^(6,7,25,26)

Em outras condições que não inflamatórias, a ferritina seria o teste mais sensível para o diagnóstico de deficiência de ferro. No entanto, em casos de tuberculose, a dosagem de ferritina deve ser utilizada com cuidado, pois nessas condições ela não expressa corretamente a quantidade de ferro no organismo. Logo, os pacientes podem

apresentar deficiência de ferro mesmo com valores normais ou aumentados de ferritina.⁽¹³⁾

Como foi observada microcitose na maioria dos pacientes, o aumento de RDW poderia ser útil para evidenciar a deficiência de ferro,⁽²⁶⁾ mas seu papel ainda permanece controverso.⁽²⁷⁾

Na análise entre os grupos de pacientes com e sem anemia em relação a seu estado nutricional, observou-se que, nos pacientes com anemia, a desnutrição foi mais acentuada, com baixas concentrações séricas de transferrina e elevadas de ferritina, como relatado em um estudo.⁽⁷⁾ Em relação ao estado inflamatório, na análise multivariada, a VHS mostrou-se mais elevada no grupo com anemia, havendo uma

diferença significativa entre os grupos. Um grupo de autores⁽²⁷⁾ mostrou que a VHS aumenta em resposta à anemia, o que corrobora os resultados encontrados em nossa série. Entretanto, apesar de termos excluído pacientes com história de tuberculose, em insulino-terapia, em diálise peritoneal ou em hemodiálise, assim como em hemotransfundidos nos 3 meses anteriores, as associações de VHS e PCR com a presença de anemia observadas no presente estudo devem ser confirmadas em outras séries com maior casuística, de preferência com uma maior prevalência de anemia ferropriva e sem a presença de comorbidades como HIV, alcoolismo e tabagismo.

Como não foi possível utilizar todos os parâmetros indicados para o diagnóstico diferencial entre anemia ferropriva e anemia da doença crônica, como a análise do receptor de transferrina ou da medula óssea,⁽¹³⁾ observou-se uma baixa frequência de anemia ferropriva isolada pelos critérios adotados, mas estima-se que alguns pacientes com anemia de doença crônica também fossem portadores de anemia ferropriva, como já descrito em um estudo.⁽⁸⁾ Nessas situações, a suplementação de ferro poderia não ser benéfica caso fosse prescrita para todos os pacientes.⁽¹³⁾ Em outro estudo,⁽⁷⁾ no final do tratamento antituberculose bem sucedido, a anemia foi corrigida sem a suplementação de ferro na maioria dos pacientes.

Em conclusão, a proporção de pacientes com baixo peso e desnutrição, utilizando-se diferentes parâmetros (IMC, AMB e DCT), foi elevada, bem como a ocorrência de anemia da doença crônica. Além disso, os pacientes anêmicos apresentavam um maior grau de desnutrição que os pacientes não anêmicos.

Referências

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2013 April 4]. Global tuberculosis control: WHO report 2011. [Adobe Acrobat document, 258p.]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_full.pdf
- Piller RV. Epidemiologia da tuberculose. Pulmão RJ. 2012;21(1):4-9.
- Ruffino-Netto A. Tuberculose: a calamidade negligenciada. Rev Soc Bras Med Trop. 2002;35(1):51-58. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822002000100010>
- Zachariah R, Spielmann MP, Harries AD, Salaniponi FM. Moderate to severe malnutrition in patients with tuberculosis is a risk factor associated with early death. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2002;96(3):291-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0035-9203\(02\)90103-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0035-9203(02)90103-3)
- Macallan DC. Malnutrition in tuberculosis. Diagn Microbiol Infect Dis. 1999;34(2):153-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0732-8893\(99\)00007-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0732-8893(99)00007-3)
- Lee SW, Kang YA, Yoon YS, Um SW, Lee SM, Yoo CG, et al. The prevalence and evolution of anemia associated with tuberculosis. J Korean Med Sci. 2006;21(6):1028-32. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2006.21.6.1028>
- Sahiratmadja E, Wieringa FT, van Crevel R, de Visser AW, Adnan I, Alisjahbana B, et al. Iron deficiency and NRAMP1 polymorphisms (INT4, D543N and 3'UTR) do not contribute to severity of anaemia in tuberculosis in the Indonesian population. Br J Nutr. 2007;98(4):684-90. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114507742691>
- Isanaka S, Mugusi F, Urassa W, Willett WC, Bosch RJ, Villamor E, et al. Iron deficiency and anemia predict mortality in patients with tuberculosis. J Nutr. 2012;142(2):350-7. <http://dx.doi.org/10.3945/jn.111.144287>
- Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious disease. J Nutr. 2001;131(2S-2):616S-633S. discussion 633S-635S.
- Abba K, Sudarsanam TD, Grobler L, Volmink J. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(4):CD006086. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006086.pub2>
- Bricks LF. Ferro e infecções. Atualização. Pediat. (S. Paulo). 1994;16(1):34-43.
- Carvalho MC, Baracat EC, Sgarbieri VC. Anemia ferropriva e anemia da doença crônica: distúrbios do metabolismo de ferro. Segurança Alimentar e Nutricional. 2006;13(2):54-63.
- Cançado RD, Chiattone CS. Anemia da doença crônica. Rev Bras Hematol Hemoter. 2002;24(2):127-36.
- Mayfield D, McLeod G, Hall P. The GAGE questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument. Am J Psychiatry. 1974;131(10):1121-3.
- Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. Am J Clin Nutr. 1981;34(11):2540-5.
- Metcalfe N. A study of tuberculosis, malnutrition and gender in Sri Lanka. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2005;99(2):115-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2004.06.007>
- Shah S, Whalen C, Kotler DP, Mayanja H, Namale A, Melikian G, et al. Severity of human immunodeficiency virus infection is associated with decreased phase angle, fat mass and body cell mass in adults with pulmonary tuberculosis infection in Uganda. J Nutr. 2001;131(11):2843-7.
- Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin Pde T, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. J Bras Pneumol. 2009;35(10):1018-48.
- Krapp F, Véliz JC, Comejo E, Gotuzzo E, Seas C. Bodyweight gain to predict treatment outcome in patients with pulmonary tuberculosis in Peru. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(10):1153-9.
- van Lettow M, West CE, van der Meer JW, Wieringa FT, Semba RD. Low plasma selenium concentrations, high plasma human immunodeficiency virus load and high interleukin-6 concentrations are risk factors associated with anemia in adults presenting with pulmonary tuberculosis in Zomba district, Malawi. Eur J Clin Nutr. 2005;59(4):526-32. <http://dx.doi.org/1602116A/sj.bjpp.0704832>

21. Onwubalili JK. Malnutrition among tuberculosis patients in Harrow, England. *Eur J Clin Nutr.* 1988;42(4):363-6.
22. Harries AD, Nkhoma WA, Thompson PJ, Nyangulu DS, Wirima JJ. Nutritional status in Malawian patients with pulmonary tuberculosis and response to chemotherapy. *Eur J Clin Nutr.* 1988;42(5):445-50.
23. Peresi E, Silva SM, Calvi SA, Marcondes-Machado J. Cytokines and acute phase serum proteins as markers of inflammatory regression during the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Bras Pneumol.* 2008;34(11):942-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001100009>
24. Grange JM, Kardjito T, Setiabudi I. A study of acute-phase reactant proteins in Indonesian patients with pulmonary tuberculosis. *Tubercle.* 1984;65(1):23-39.
25. Wong CT, Saha N. Changes in serum proteins (albumin, immunoglobulins and acute phase proteins) in pulmonary tuberculosis during therapy. *Tubercle.* 1990;71(3):193-7.
26. Monteiro L. Valores de referência do RDW-CV e do RDW-SD e sua relação com o VCM entre os pacientes atendidos no ambulatório do Hospital Universitário Oswaldo Cruz-Recife, PE. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;32(1):34-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842010005000013>
27. Corsonello A, Pedone C, Battaglia S, Paglino G, Bellia V, et al. C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) as inflammation markers in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;53(2):190-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2010.10.015>

Sobre os autores

Marina Gribel Oliveira

Pesquisadora. Programa Acadêmico de Tuberculose, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Karina Neves Delogo

Pesquisadora. Programa Acadêmico de Tuberculose, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Hedi Marinho de Melo Gomes de Oliveira

Diretora. Hospital Estadual Santa Maria, Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Antonio Ruffino-Netto

Professor Titular. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

Afranio Lineu Kritski

Professor Titular. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Martha Maria Oliveira

Pesquisadora. Programa Acadêmico de Tuberculose, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Oxidative damage induced by cigarette smoke exposure in mice: impact on lung tissue and diaphragm muscle^{*,**}

Dano oxidativo induzido por exposição a fumaça de cigarro em camundongos: impacto sobre o pulmão e o músculo diafragma

Samanta Portão de Carlos, Alexandre Simões Dias, Luiz Alberto Forgiarini Júnior, Patrícia Damiani Patricio, Thaise Graciano, Renata Tiscoski Nesi, Samuel Valença, Adriana Meira Guntzel Chiappa, Gerson Cipriano Jr, Claudio Teodoro de Souza, Gaspar Rogério da Silva Chiappa

Abstract

Objective: To evaluate oxidative damage (lipid oxidation, protein oxidation, thiobarbituric acid-reactive substances [TBARS], and carbonylation) and inflammation (expression of phosphorylated AMP-activated protein kinase and mammalian target of rapamycin [p-AMPK and p-mTOR, respectively]) in the lung parenchyma and diaphragm muscles of male C57BL-6 mice exposed to cigarette smoke (CS) for 7, 15, 30, 45, or 60 days. **Methods:** Thirty-six male C57BL-6 mice were divided into six groups (n = 6/group): a control group; and five groups exposed to CS for 7, 15, 30, 45, and 60 days, respectively. **Results:** Compared with control mice, CS-exposed mice presented lower body weights at 30 days. In CS-exposed mice (compared with control mice), the greatest differences (increases) in TBARS levels were observed on day 7 in diaphragm-muscle, compared with day 45 in lung tissue; the greatest differences (increases) in carbonyl levels were observed on day 7 in both tissue types; and sulfhydryl levels were lower, in both tissue types, at all time points. In lung tissue and diaphragm muscle, p-AMPK expression exhibited behavior similar to that of TBARS. Expression of p-mTOR was higher than the control value on days 7 and 15 in lung tissue, as it was on day 45 in diaphragm muscle. **Conclusion:** Our data demonstrate that CS exposure produces oxidative damage, not only in lung tissue but also (primarily) in muscle tissue, having an additional effect on respiratory muscle, as is frequently observed in smokers with COPD.

Keywords: Oxidative stress; Mice; Respiratory system; Smoking; Inflammation.

Resumo

Objetivo: Avaliar o dano oxidativo (oxidação lipídica, oxidação proteica, *thiobarbituric acid-reactive substances* [TBARS], substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico], e carbonilação) e inflamação (expressão de *phosphorylated AMP-activated protein kinase* e de *phosphorylated mammalian target of rapamycin* (p-AMPK e p-mTOR, respectivamente) em tecido pulmonar e músculos do diafragma em camundongos C57BL/6 machos expostos à fumaça de cigarro (FC) por 7, 15, 30, 45 ou 60 dias. **Métodos:** Trinta e seis camundongos machos da espécie C57BL/6 foram divididos em seis grupos (n = 6/grupo): grupo controle e 5 grupos expostos a FC por 7, 15, 30, 45 e 60 dias, respectivamente. **Resultados:** Comparados aos camundongos controle, os camundongos expostos à FC apresentaram menor peso corporal em 30 dias. Nos camundongos expostos à FC (comparados aos controle) as maiores diferenças (aumentos) nos níveis de TBARS foram observados no dia 7 no músculo diafragma, comparado ao dia 45 em tecido pulmonar; as maiores diferenças (aumentos) nos níveis de carbonilas foram observados no dia 7 em ambos os tipos de tecido; e os níveis de sulfidrilas foram menores, nos dois tipos de tecidos, em todos os tempos. No tecido pulmonar e no músculo diafragma, a expressão de p-AMPK exibiu um comportamento semelhante ao dos níveis de TBARS. A expressão de p-mTOR foi maior que o valor controle nos dias 7 e 15 no tecido pulmonar, assim como no dia 45 no músculo diafragma. **Conclusões:** Nossos dados demonstram que a exposição à FC produz dano oxidativo tanto no tecido pulmonar quanto (primariamente) no tecido muscular, tendo um efeito adicional no músculo respiratório, como é frequentemente observado em fumantes com DPOC.

Descritores: Estresse oxidativo; Camundongos; Sistema respiratório; Poluição por fumaça de tabaco; Inflamação

*Study carried out in the Laboratory for Research in the Physiopathology of Exercise, Porto Alegre Hospital de Clínicas, Porto Alegre, Brazil.

Correspondence to: Gaspar Rogério da Silva Chiappa. Laboratório de Fisiopatologia do Exercício, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 2061, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel. 55 51 3359 6332. E-mail: gaspar.chiappa@gmail.com

Financial support: This study received financial support from the Brazilian Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, National Council for Scientific and Technological Development), the Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC, Foundation for the Support of Research and Innovation in the state of Santa Catarina), and the Universidade do Extremo Sul de Santa Catarina (UNESC, University of Southern Santa Catarina).

Submitted: 14 March 2014. Accepted, after review: 2 July 2014.

**A versão completa em português deste artigo está disponível em www.jornaldepneumologia.com.br

Introduction

Cigarette smoke (CS) contains a large number of oxidants that have adverse effects on tissues through oxidative damage.^(1,2) It is known that CS activates inflammatory cells, which can also increase polymorphonuclear cell production of oxidants in tissues, triggering oxidative stress, a crucial step in the pathogenesis of CS-induced tissue damage.⁽³⁻⁶⁾ The combined effects of greater proteolytic damage, increased cell death, and decreased lung remodeling leads to emphysematous changes in the lungs.⁽⁷⁾ Studies have shown that, in the blood of smokers,^(8,9) as well as in various organs of animals chronically exposed to CS,⁽¹⁰⁾ there are increases in lipid peroxidation, protein carbonylation, thiol oxidation, and DNA oxidization.

There is evidence that two central factors are involved in CS-induced direct injury or systemic inflammation: phosphorylated AMP-activated protein kinase and phosphorylated mammalian target of rapamycin (p-AMPK and p-mTOR, respectively). One recent study showed that p-AMPK activation inhibits or promotes inflammation, depending on the stimulus.⁽¹¹⁾ There is also increasing evidence that, in many cell types, an increase in intracellular reactive oxygen species (ROS) can activate p-AMPK.⁽¹²⁾ A major integrator of environmental cues, mTOR controls cellular metabolism, growth, proliferation, and survival depending on mitogenic signals, as well as on the availability of nutrients and energy. It has now become clear that mTOR signaling plays a central role in regulating basic aspects of cell and organism behavior, and its dysregulation is strongly associated with progression of numerous human proliferative and metabolic diseases, including cancer, obesity, type 2 diabetes, and hamartoma syndrome.⁽¹³⁾

It is of great importance to elucidate the possible oxidative damage induced by CS directly in skeletal muscle, as well as the related structural abnormalities and the direct relationship between p-AMPK and p-mTOR, two factors associated with inflammation. Therefore, the aim of this animal study was to evaluate oxidative damage and inflammation in the lung parenchyma and diaphragm after 7, 15, 30, 45, and 60 days of exposure to CS.

Methods

In this study, we used 36 two-month-old male C57BL/6 mice weighing 30-35 g. The animals were

used and cared for in accordance with European Communities Council Directive 86/609/EEC of 24 November, 1986. The procedures adopted in this study were approved by the Research Ethics Committee of the University of Southern Santa Catarina, in the city of Criciúma, Brazil. The mice were housed in a temperature- and humidity-controlled environment (70% humidity; $20 \pm 2^\circ\text{C}$), on a 12/12-h light/dark cycle, and were given *ad libitum* access to water and chow (Nuvilab CR1; Nuvital Nutrientes Ltda., Colombo, Brazil). The animals were checked periodically in order to verify that they remained pathogen-free. For biochemical assays, the mice were randomized into six groups ($n = 6/\text{group}$): a control group; and five groups exposed to CS for 7, 15, 30, 45, and 60 days (designated CS-7, CS-15, CS-30, CS-45, and CS-60, respectively).

We used commercial filter cigarettes (Marlboro™ Red, 8 mg of tar and 0.6 mg of nicotine per cigarette; Philip Morris Products, Richmond, VA, USA).^(14,15) Study animals were exposed to the smoke emitted from the burning of 12 cigarettes per day for 7, 15, 30, 45, and 60 days, as described previously by Menegali et al.⁽³⁾ In brief, animals were placed in a covered inhalation chamber (40 cm long, 30 cm wide, and 25 cm high), positioned under an exhaust hood. A cigarette was coupled to a plastic 60-mL syringe so that each puff could be drawn in and subsequently expelled into the exposure chamber. One liter of smoke (20 puffs of 50 mL) was aspirated from each cigarette, each puff being immediately injected into the inhalation chamber. The animals were maintained in this smoke-air condition (3% smoke) for 6 min. We then removed the cover from the inhalation chamber and turned on the exhaust hood, which evacuated the smoke within 60 s. This process was immediately repeated. A total of four cigarettes were thus “smoked” in each treatment. The mice were subjected to these four-cigarette treatments three times per day (morning, noon, and afternoon), resulting in 72 min of CS exposure (12 cigarettes per day).⁽¹⁶⁾ Each cigarette smoked produced 300 mg/m³ of total particulate matter in the exposure chamber.⁽³⁾ The animals were sacrificed by cervical dislocation at 24 h after the final CS exposure. Samples of lung tissue and diaphragm muscle were homogenized in buffer solution. The homogenates were centrifuged at $1000 \times g$ for 10 min at 4°C ,

and the supernatants were stored at -70°C for subsequent use in the experiments.

For histological analysis, were selected all animals in each group. The right ventricle was perfused with sterile saline (0.9%) to remove blood from the lung. The right lung was fixed (by gentle infusion of 4% phosphate buffered formalin (pH 7.2) at $25\text{ cmH}_2\text{O}$ for 2 min through a tracheal catheter), after which it was removed and weighed. Inflated lungs were fixed for 48 h and then embedded in paraffin. Serial sagittal sections ($5\text{-}\mu\text{m}$) were obtained for histological and morphometric analyses. Macrophages and neutrophils were quantified in the alveoli. For each group, were analyzed 30 microscopic fields (10 random fields, of $26,000\text{ mm}^2$ each, in 3 different sections of the right lung). The number of macrophages and neutrophils (cells/mm^2) were counted in a fluorescence microscope (BH-2; Olympus, Tokyo, Japan) equipped with a $40\times$ objective.⁽³⁾

Oxidative damage was evaluated by quantifying sulfhydryl content, protein carbonyls, and malondialdehyde. Total thiol content was determined using the 5,50-dithiobis (2-nitrobenzoic acid)–DTNB–method (Sigma, St. Louis, MO, USA). The conditions of the DTNB test were as previously described.⁽¹⁷⁾ In brief, $30\text{ }\mu\text{L}$ of a sample was mixed with 1 mL of PBS and 1 mM of EDTA (pH 7.5). The reaction was started by the addition of $30\text{ }\mu\text{L}$ of 10 mM DTNB stock solution in PBS. Control samples, which did not include DTNB or protein, were run simultaneously. After 30 min of incubation at room temperature, the absorbance was read at 412 nm and the amounts of 5-thio-2-nitrobenzoic acid (TNB) formed (equivalent to the amount of sulfhydryl groups) were measured. Protein carbonyls were determined using the 2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH) spectrophotometry method, as described by Levine et al.⁽¹⁸⁾ In brief, samples containing either 2 N hydrochloric acid or DNPH were passed through columns containing Sephadex G-10 and rinsed with 2 N hydrochloric acid. The effluent was collected and mixed with guanidine hydrochloride, after which the absorbance determined at 360 nm in a spectrophotometer (SP 1105; Shanghai Spectrum Instruments Co., Ltd., Shanghai, China). The difference in absorbance with and without DNPH was calculated for all samples. Values are expressed as molar quantities using the extinction coefficient $22,000\text{ [M}^{-1}\text{]}$. Malondialdehyde, an

important indicator of lipid peroxidation, was determined by spectrophotometry of the pink-colored product of thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS). Total TBARS, as a proxy for lipid peroxidation (malondialdehyde levels), are expressed as mmol/mg of protein.⁽¹⁹⁾

Western blotting, the lung homogenates were prepared from the frozen lungs using a tissue lysis buffer (50 mM TRIS, pH 8.0, 5 mM EDTA, 150 mM NaCl, 1% nonionic detergent, 0.5% sodium deoxycholate, and 0.1% sodium dodecyl sulfate) and a protease inhibitor cocktail (Sigma). The lysates were clarified by centrifugation at $13,000\text{ g}$ for 15 min at 4°C ; $10\text{-}30\text{ g}$ of protein were separated by SDS-PAGE on 10% or 15% gels; and p-AMPK and p-mTOR expression (antibodies from Cell Signaling Biotechnology, Boston, MA, USA) was analyzed by immunoblot analysis. Immunoreactivity was detected by enhanced chemiluminescence (ECL; Amersham Biosciences, Buckinghamshire, UK). The band density was determined using an imaging densitometer and analyzed with the accompanying software (GS-700 and Quantity One; Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA).⁽²⁰⁾

Data are expressed as mean \pm standard error of the mean. To compare means between and among groups, we used one-way ANOVA followed by Tukey's honestly significant difference post-hoc test for multiple comparisons. The level of significance was set at $p < 0.05$. The software used for analysis of the data was the Statistical Package for the Social Sciences, version 18.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The sample size was based on previous studies performed in our laboratory,⁽³⁾ in which similar approaches were employed.

Results

Among the mice evaluated in the present study, the survival rate was 100%. In comparison with the baseline values, the body weights of the animals decreased after 30, 45, and 60 days of CS exposure (27 ± 1 vs. $23 \pm 0.8\text{ g}$; $p < 0.01$, 26 ± 0.5 vs. $22 \pm 0.4\text{ g}$; $p < 0.01$, and 25 ± 0.7 vs. $20 \pm 0.3\text{ g}$; $p < 0.001$, respectively). In addition, the body weights of the CS-60 group mice were significantly lower than were those of the control mice, as well as being significantly lower than were those of the CS-30 and CS-45 group mice ($p < 0.001$ for all).

In the histological analysis, lung tissue samples obtained from control mice showed thin alveolar septa and normal alveoli, whereas those obtained from mice that were exposed to CS showed destruction of the alveolar septa (starting on day 15 of exposure), alveolar enlargement, and the presence of alveolar macrophages (Figure 1A). The alveolar enlargement was significantly greater in the CS-45 group (Figure 1A). As shown in Figure 1B, the numbers of macrophages and neutrophils in the CS groups both increased significantly (in comparison with those observed

for the control group) by day 7 of exposure to CS ($p < 0.01$). However, the difference in the number of neutrophils was more pronounced after 45 days of exposure ($p < 0.001$).

Figures 2, 3, and 4, respectively, show lipid peroxidation, protein carbonyls and sulfhydryl content in lung tissue samples and diaphragm muscle samples. In both tissue types, total TBARS increased after 7 days of exposure to CS, as did carbonyl levels. In the CS-7, CS-15, and CS-45 groups, there were differences between the lung tissue samples and diaphragm muscle samples,

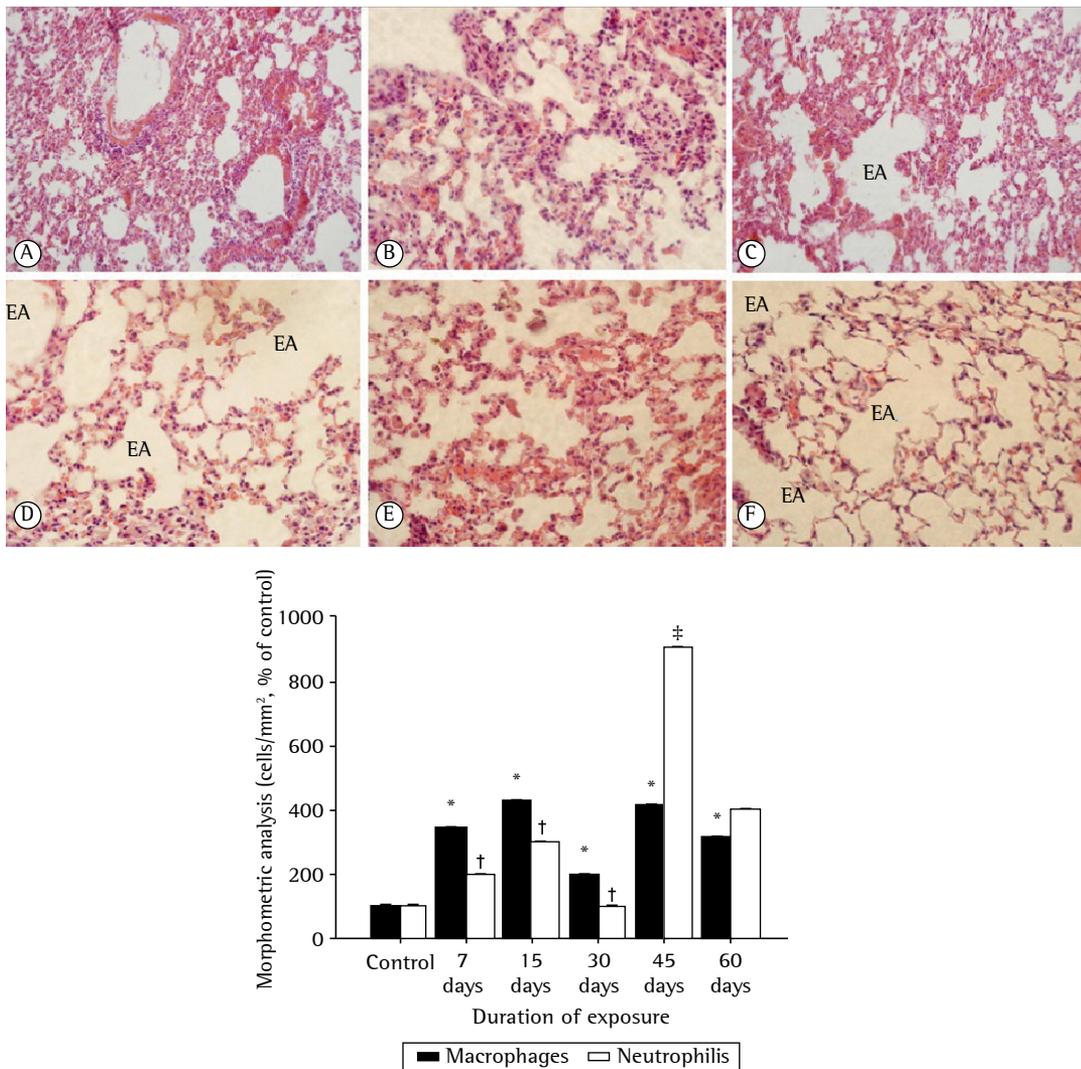


Figure 1 - In A, photomicrographs of lung tissue samples obtained from mice exposed to cigarette smoke, showing enlarged airspaces (EAs) resulting from alveolar consolidation during the development of pulmonary emphysema (magnification, $\times 40$): a, control group; b, 7-day exposure group; c, 15-day exposure group; d, 30-day exposure group; e, 45-day exposure group; and f, 60-day exposure group. In B, Mean \pm SEM of macrophages and neutrophils (cells/mm²). * $p < 0.001$ vs. control for macrophages. † $p < 0.001$ vs. control for neutrophils. ‡ $p < 0.001$ vs. baseline for neutrophils.

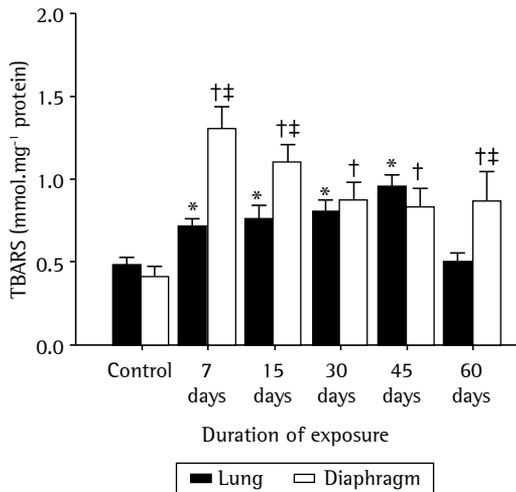


Figure 2 – Mean ± SEM of thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) in lung tissue and diaphragm muscle in six groups of mice: a control group; and five groups exposed to cigarette smoke for 7, 15, 30, 45, and 60 days, respectively. *p < 0.05 vs. control in lung tissue. † p < 0.05 vs. control in diaphragm muscle. ‡ p < 0.05 vs. lung tissue.

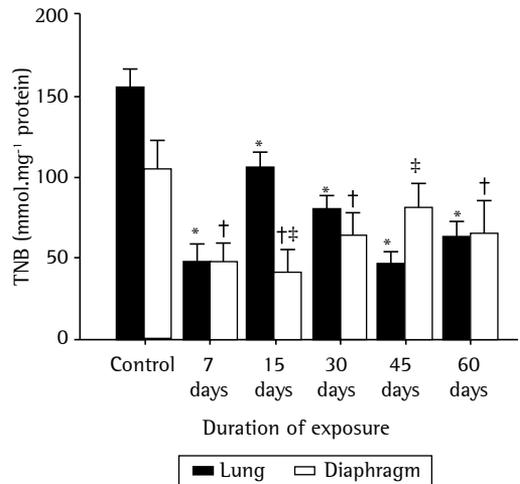


Figure 4 – Mean ± SEM of 5-thio-2-nitrobenzoic acid (TNB) in lung tissue and diaphragm muscle in six groups of mice: a control group; and five groups exposed to cigarette smoke for 7, 15, 30, 45, and 60 days, respectively. * p < 0.05 vs. control in lung tissue. † p < 0.05 vs. control in diaphragm muscle. ‡ p < 0.05 vs. lung tissue.

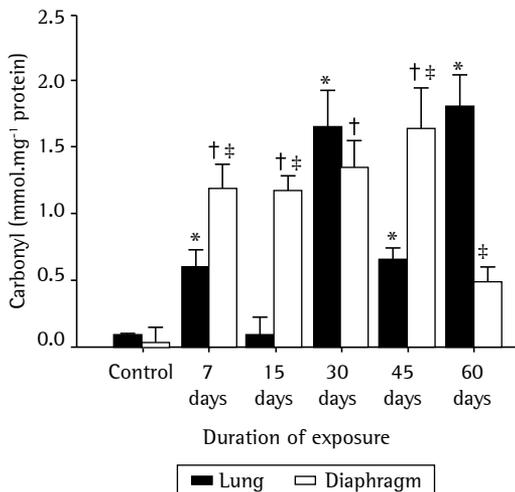


Figure 3 – Mean ± SEM of carbonyl in lung tissue and diaphragm muscle in six groups of mice: a control group; and five groups exposed to cigarette smoke for 7, 15, 30, 45, and 60 days, respectively. * p < 0.05 vs. control in lung tissue. † p < 0.05 vs. control in diaphragm muscle. ‡ p < 0.05 vs. lung tissue.

in terms of the degree to which carbonyl levels were increased. In the CS-15 group, the levels of TNB were significantly lower in lung tissue than in diaphragm muscle. However, by day 7 of CS exposure, TNB levels were lower than the control values in both tissue types.

The lung expression of p-AMPK was higher in the CS-15 group than in the CS-7 group. Notably, in the CS-30 and CS-45 groups, p-AMPK expression was higher in diaphragm muscle than in lung tissue (Figure 5). From day 7 of CS exposure onward, the lung expression of p-mTOR was lower in all CS-exposed groups than in the control group. However, that difference was most pronounced in the CS-7 and CS-45 groups. In the diaphragm muscle samples, p-mTOR expression began to increase by day 15 of CS, peaking by day 45 (Figure 5).

Discussion

In the present study, our main objective was to characterize, at different time points, the effects induced by exposure to CS. The principal effects observed were by oxidative damage in diaphragm muscle and morphological changes in lung tissue.

The amount of neutrophils, which is associated with oxidative damage in lung tissue, was greatest on day 45 of exposure to CS. The numbers of macrophages and neutrophils are high in patients with COPD, having a direct relationship with disease severity.⁽²¹⁾ Our data demonstrate increases in leukocytes, including macrophages and neutrophils, from day 7 to day 45 of CS exposure, which

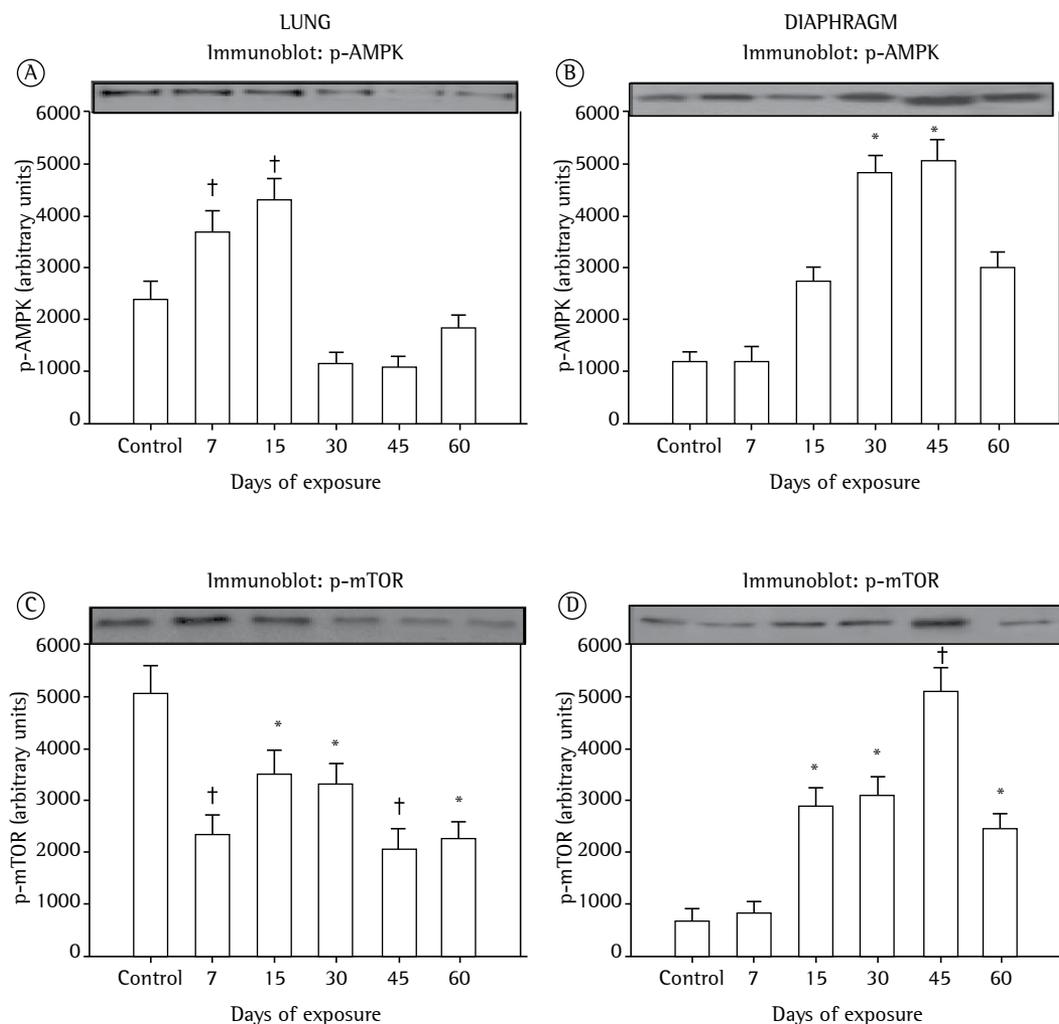


Figure 5 - In A and B, mean \pm SEM for phosphorylated AMP-activated protein kinase (p-AMPK) expression in lung tissue and diaphragm muscle, respectively. In C and D, mean \pm SEM for phosphorylated mammalian target of rapamycin (p-mTOR) expression in lung tissue and diaphragm muscle, respectively. Data are related to six groups of mice: a control group; and five groups exposed to cigarette smoke for 7, 15, 30, 45, and 60 days, respectively. * $p < 0.01$ vs. control. † $p < 0.001$ vs. control.

might be related to increased cell numbers and cell proliferation, resulting in immune response activation.⁽²²⁾ As observed, we confirmed that CS-induced pulmonary alterations appear to be the consequence of a primary inflammatory lesion characterized by the accumulation of alveolar macrophages and neutrophils in the lower respiratory tract as an immune response, which is crucial in inflammatory disease.⁽²³⁾ It is known that ROS play an important role in the inflammatory response to CS. Oxidative stress is characterized by higher production of ROS and decreased antioxidant levels with lipid peroxidation, thiol alterations and protein carbonylation in plasma.⁽²⁴⁾

Pulmonary emphysema is associated with intense responses in oxidative stress, which result in a direct relationship between systemic defense activity and oxidative damage.^(25,26) The oxidative damage and inflammation in lung tissue after exposure to CS have been widely studied. In addition, according to MacNee,⁽²⁷⁾ oxidative stress, as quantified by measuring plasma levels of TBARS, is associated with airflow limitation. The airflow alterations play a role in the function of respiratory muscles like the diaphragm. However, our findings demonstrate that there is an increased intensity of the inflammatory response in lung tissue starting after day 45 of exposure to CS.

According to Park et al.,⁽¹⁰⁾ exposure to CS for 30 days causes significant oxidation and depletion of the glutathione pool in the lung. Those authors also concluded that the lung is a primary target of oxidative damage by cigarette smoking in the early stages, and that CS eventually exerts its oxidative effects on all organs. In our study, it was observed that CS-induced oxidative damage caused changes not only in the lungs but also in the diaphragm. We found that exposure to CS for 30-45 days was sufficient to generate higher levels of oxidative damage in skeletal muscle (the diaphragm).

A recent study showed that the main limitation found in COPD patients might be related to the mechanism of slow cardiac output associated with airflow limitation.⁽²⁸⁾ Chiappa et al.⁽²⁹⁾ tested conditions that improve oxygen delivery and uptake as strategies in COPD patients. The authors demonstrated that one such strategy—the use of heliox (a mixture of 79% helium and 21% oxygen)—is able to ameliorate expiratory flow limitation and dynamic hyperinflation, accelerating the dynamics of peripheral muscle utilization of oxygen as a consequence of improved delivery during high-intensity exercise in patients with moderate to severe COPD. We believed that these interactions might be linked with redox balance and inflammatory responses. One recent study suggested that, in the clinical management of acute lung injury, the use of heliox has the combined therapeutic benefits of reducing mechanical and oxidative stress, thus attenuating lung inflammation.⁽³⁰⁾

Oxidative damage generated by exposure to CS in skeletal muscle can lead to loss of muscle function, manifesting as a loss of muscle strength and a consequent higher susceptibility to fatigue.^(1,31) The present investigation is the first to provide evidence of oxidative changes induced by ROS in diaphragm muscle proteins in animals chronically exposed to CS. We found that protein oxidation was significantly increased in the diaphragm after 7 days of exposure to CS. The carbonylation of the diaphragm was highest after 30-45 days of exposure, as opposed to carbonylation in the lung, which did not peak until day 60. Our data indicate that exposure to CS primarily affects the diaphragm, which can translate to a significant loss of locomotor and respiratory muscle function in pulmonary emphysema.

According to Barreiro et al.,⁽¹⁾ the effects of smoking-induced muscle protein oxidation appear at an earlier stage in the quadriceps muscle than in the respiratory muscles. These findings underscore the concept that CS per se is likely to be involved in direct tissue toxicity in the skeletal muscles of CS-exposed mice, regardless of lung and bronchial alterations. In addition, we observed that the same animals acutely exposed to CS exhibited a significant increase in TBARS, together with a reduction in muscle levels of sulfhydryl, immediately after exposure. Carbonylation is crucial to triggering activation of the oxidative pathway and promoting lipid peroxidation.

In this animal study of chronic CS exposure, we have shown that pulmonary function decreases in parallel with the duration of exposure, similar to what has been observed in humans.⁽³²⁾ In addition, chronic CS exposure has been shown to cause airflow obstruction.⁽³³⁾ When we analyzed the expression of p-AMPK and p-mTOR in lung tissue, we observed decreased expression of p-mTOR, a result that was expected because p-mTOR expression is associated with cell metabolism, growth, proliferation, and survival, depending on mitogenic signals, as well as on the availability of nutrients and energy.

The increased expression of p-mTOR observed in the diaphragm from day 15 to day 45 of CS exposure can be explained by the possible increase in muscle protein synthesis related to a state of physiological stress.⁽³⁴⁾ In a rat model of CS exposure, Kozma et al.⁽⁵⁾ demonstrated that airway resistance and respiratory system resistance were higher in exposed animals than in unexposed animals. This increase in airway resistance might result in a greater diaphragmatic work, which would explain the increased diaphragm expression of p-mTOR in our CS-15, CS-30, and CS-45 groups, given that p-mTOR expression is known to be elevated in situations of muscle hypertrophy.⁽³⁵⁾ In our CS-60 group, there was a significant reduction in p-mTOR expression, which was an expected result, because myopathy is associated with reduced expression of p-mTOR.⁽³⁶⁾ Such myopathy is common in chronic lung diseases.⁽¹⁾ However, in our study, the expression of p-AMPK was increased only from day 30 to day 45 of CS exposure. This fact might be explained by the fact that the increased p-AMPK expression was accompanied by an increase in oxidative stress,

which is clear when we look at the increase in carbonyl by day 30 of CS exposure. Increasing evidence suggests that p-AMPK can be activated by an increase in intracellular ROS in many cell types.⁽¹²⁾ Accordingly, whether the ROS-sensitive p-AMPK signaling pathway is involved in toxic smoke-induced lung inflammation remains to be investigated.

Perang et al.⁽³⁷⁾ were the first to report a detailed AMPK signaling pathway responsible for inducing interleukin (IL)-8 expression by toxic smoke exposure in lung epithelial cells. In this pathway, increased intracellular levels of ROS level constitute the vital trigger, because removal of intracellular ROS by N-acetyl-cysteine reduced the activation of AMPK, c-Jun N-terminal kinase, and extracellular signal-regulated kinase, as well as the induction of IL-8.⁽³⁷⁾ Previous studies have reported that toxic smoke can increase the intracellular ROS level in lung cells, although the mechanism remains unclear.⁽³⁸⁾

In conclusion, our study shows, for the first time, that oxidative alterations in muscle proteins occur in the diaphragm as early as day 7 days of exposure to CS. In addition, this event occurred concomitantly with the parenchymal abnormalities induced by CS in the lungs, suggesting a direct toxic effect of CS on skeletal muscle proteins. However, our data also make it more obvious that pulmonary emphysema is a complex disease that has a negative impact on the whole body. Furthermore, we found that the oxidative damage caused by CS exposure occurs first in skeletal muscle and then in lung tissue.

Acknowledgements

We are grateful to our colleagues in the Laboratory of Exercise Biochemistry and Physiology at the University of Southern Santa Catarina, in Criciúma, Brazil, for their collaboration.

References

1. Barreiro E, Peinado VI, Galdiz JB, Ferrer E, Marin-Corral J, Sánchez F, et al. Cigarette smoke-induced oxidative stress: A role in chronic obstructive pulmonary disease skeletal muscle dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(4):477-88. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200908-1220OC>
2. Fusco L, Pêgo-Fernandes P, Xavier A, Pazetti R, Rivero D, Capelozzi V, et al. Modelo experimental de enfisema pulmonar em ratos induzido por papaiína. *J Pneumol.* 2002;28:1-7.
3. Menegali BT, Nesi RT, Souza PS, Silva LA, Silveira PC, Valença SS, et al. The effects of physical exercise on the

- cigarette smoke-induced pulmonary oxidative response. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009;22(6):567-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2009.08.003>
4. Yoshida T, Tuder RM. Pathobiology of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. *Physiol Rev.* 2007;87(3):1047-82. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00048.2006>
5. Kozma Rde L, Alves EM, Barbosa-de-Oliveira VA, Lopes FD, Guardia RC, Buzo HV, et al. A new experimental model of cigarette smoke-induced emphysema in Wistar rats. *J Bras Pneumol.* 2014;40(1):46-54. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000100007>
6. Valença SS, Porto LC. Immunohistochemical study of lung remodeling in mice exposed to cigarette smoke. *J Bras Pneumol.* 2008;34(10):787-95. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001000006>
7. Tuder RM, Petrache I, Elias JA, Voelkel NF, Henson PM. Apoptosis and emphysema: the missing link. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003;28(5):551-4. <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.F269>
8. Kalra J, Chaudhary AK, Prasad K. Increased production of oxygen free radicals in cigarette smokers. *Int J Exp Pathol.* 1991;72(1):1-7.
9. Frei B, Forte TM, Ames BN, Cross CE. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma. Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J.* 1991;277(Pt 1):133-8.
10. Park EM, Park YM, Gwak YS. Oxidative damage in tissues of rats exposed to cigarette smoke. *Free Radic Biol Med.* 1998;25(1):79-86. [http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00041-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00041-0)
11. Chang MY, Ho FM, Wang JS, Kang HC, Chang Y, Ye ZX, et al. AICAR induces cyclooxygenase-2 expression through AMP-activated protein kinase-transforming growth factor-beta-activated kinase 1-p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Biochem Pharmacol.* 2010;80(8):1210-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2010.06.049>
12. Zmijewski JW, Banerjee S, Bae H, Friggeri A, Lazarowski ER, Abraham E. Exposure to hydrogen peroxide induces oxidation and activation of AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem.* 2010;285(43):33154-64. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M110.143685>
13. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell.* 2012;149(2):274-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.017>
14. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2004;83:1-1438.
15. Counts ME, Morton MJ, Laffoon SW, Cox RH, Lipowicz PJ. Smoke composition and predicting relationships for international commercial cigarettes smoked with three machine-smoking conditions. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2005;41(3):185-227. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2004.12.002>
16. Valença SS, Bezerra FS, Romana-Souza B, Paiva RO, Costa AM, Porto LC. Supplementation with vitamins C and E improves mouse lung repair. *J Nutr Biochem.* 2008;19(9):604-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2007.08.004>
17. Aksenov MY, Markesbery WR. Changes in thiol content and expression of glutathione redox system genes in the hippocampus and cerebellum in Alzheimer's disease.

- Neurosci Lett. 2001;302(2-3):141-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)01636-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(01)01636-6)
18. Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 1990;186:464-78. [http://dx.doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)86141-H](http://dx.doi.org/10.1016/0076-6879(90)86141-H)
 19. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde Determination as Index of Lipid-Peroxidation. *Methods Enzymol.* 1990;186:421-31. [http://dx.doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)86135-1](http://dx.doi.org/10.1016/0076-6879(90)86135-1)
 20. Towbin H, Staehelin T, Gordon J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1979;76(9):4350-4.
 21. Retamales I, Elliott WM, Meshi B, Coxson HO, Pare PD, Sciurba FC, et al. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(3):469-73. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.3.2007149>
 22. Duong C, Seow HJ, Bozinovski S, Crack PJ, Anderson GP, Vlahos R. Glutathione peroxidase-1 protects against cigarette smoke-induced lung inflammation in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2010;299(3):L425-33. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00038.2010>
 23. Vlahos R, Bozinovski S, Jones JE, Powell J, Gras J, Lilja A, et al. Differential protease, innate immunity, and NF-kappaB induction profiles during lung inflammation induced by subchronic cigarette smoke exposure in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006;290(5):L931-45. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00201.2005>
 24. Park EM, Park YM, Gwak YS. Oxidative damage in tissues of rats exposed to cigarette smoke. *Free Radic Biol Med.* 1998;25(1):79-86. [http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00041-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00041-0)
 25. Kluchová Z, Petrášová D, Joppa P, Dorková Z, Tkáčová R. The association between oxidative stress and obstructive lung impairment in patients with COPD. *Physiol Res.* 2007;56(1):51-6.
 26. Pinho RA, Chiesa D, Mezzomo KM, Andrades ME, Bonatto F, Gelain D, et al. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease patients submitted to a rehabilitation program. *Respir Med.* 2007;101(8):1830-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2007.02.004>
 27. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol.* 2001;429(1-3):195-207. [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2999\(01\)01320-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2999(01)01320-6)
 28. Chiappa GR, Borghi-Silva A, Ferreira LF, Carrascosa C, Oliveira CC, Maia J, et al. Kinetics of muscle deoxygenation are accelerated at the onset of heavy-intensity exercise in patients with COPD: relationship to central cardiovascular dynamics. *J Appl Physiol* (1985). 2008;104(5):1341-50. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.01364.2007>
 29. Chiappa GR, Queiroga F Jr, Meda E, Ferreira LF, Diefenthaler F, Nunes M, et al. Heliox improves oxygen delivery and utilization during dynamic exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Jun 1;179(11):1004-10. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200811-1793OC>
 30. Nawab US, Touch SM, Irwin-Sherman T, Blackson TJ, Greenspan JS, Zhu G, et al. Heliox attenuates lung inflammation and structural alterations in acute lung injury. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40(6):524-32. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20304>
 31. Barreiro E, Rabinovich R, Marin-Corral J, Barberà JA, Gea J, Roca J. Chronic endurance exercise induces quadriceps nitrosative stress in patients with severe COPD. *Thorax.* 2009;64(1):13-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2008.105163>
 32. Gold DR, Wang X, Wypij D, Speizer FE, Ware JH, Dockery DW. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med.* 1996;335(13):931-7. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199609263351304>
 33. Wright JL, Sun JP, Vedal S. A longitudinal analysis of pulmonary function in rats during a 12 month cigarette smoke exposure. *Eur Respir J.* 1997;10(5):1115-9.
 34. Wullschlegel S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell.* 2006;124(3):471-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2006.01.016>
 35. Bassel-Duby R, Olson EN. Signaling pathways in skeletal muscle remodeling. *Annu Rev Biochem.* 2006;75:19-37. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.biochem.75.103004.142622>
 36. Risson V, Mazelin L, Roceri M, Sanchez H, Moncollin V, Corneloup C, et al. Muscle inactivation of mTOR causes metabolic and dystrophin defects leading to severe myopathy. *J Cell Biol.* 2009;187(6):859-74. <http://dx.doi.org/10.1083/jcb.200903131>
 37. Perng DW, Chang TM, Wang JY, Lee CC, Lu SH, Shyue SK, et al. Inflammatory role of AMP-activated protein kinase signaling in an experimental model of toxic smoke inhalation injury. *Crit Care Med.* 2013;41(1):120-32. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318265f653>
 38. Lee TS, Liu YJ, Tang GJ, Yien HW, Wu YL, Kou YR. Wood smoke extract promotes both apoptosis and proliferation in rat alveolar epithelial type II cells: the role of oxidative stress and heme oxygenase-1. *Crit Care Med.* 2008;36(9):2597-606. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318184979c>

About the authors

Samanta Portão de Carlos 1

Student. Department of Physical Therapy. University of Southern Santa Catarina, Criciúma, Brazil.

Alexandre Simões Dias

Professor. Graduate Program in Movement Sciences and Pulmonology Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Luiz Alberto Forgiarini Júnior

Professor. Methodist University, Instituto Porto Alegre (IPA, Porto Alegre Institute), Porto Alegre, Brazil.

Patricia Damiani Patricio

Student Department of Physical Therapy. University of Southern Santa Catarina, Criciúma, Brazil.

Thaise Graciano

Student. Department of Physical Therapy. University of Southern Santa Catarina, Criciúma, Brazil.

Renata Tiscoski Nesi

Professor. Institute of Biomedical Science, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

Samuel Valença

Professor. Laboratory for Research in the Physiopathology of Exercise, Department of Cardiology, Porto Alegre Hospital de Clínicas, Porto Alegre, Brazil.

Adriana Meira Guntzel Chiappa

Physical Therapist. Intensive Care Unit, Porto Alegre Hospital de Clínicas, Porto Alegre, Brazil.

Gerson Cipriano Jr

Professor. Health Sciences and Technologies Program, Department of Physical Therapy, University of Brasília, Brasília, Brazil.

Claudio Teodoro de Souza

Professor. Department of Physical Therapy. University of Southern Santa Catarina, Criciúma, Brazil.

Gaspar Rogério da Silva Chiappa

Professor. Laboratory for Research in the Physiopathology of Exercise, Department of Cardiology, Porto Alegre Hospital de Clínicas, Porto Alegre, Brazil; and Epidemiology and Public Health Research Group, Serra Gaucha College, Caxias do Sul, Brazil.

Tratamento com lodenafila no modelo de hipertensão pulmonar induzida por monocrotalina em ratos*

Lodenafil treatment in the monocrotaline model
of pulmonary hypertension in rats

Igor Bastos Polonio, Milena Marques Pagliareli Acencio, Rogério Pazetti,
Francine Maria de Almeida, Bárbara Soares da Silva,
Karina Aparecida Bonifácio Pereira, Rogério Souza

Resumo

Avaliamos os efeitos da lodenafila na hemodinâmica e inflamação no modelo experimental de hipertensão pulmonar (HP) induzida por monocrotalina em ratos. Trinta ratos Sprague-Dawley foram randomicamente distribuídos em três grupos: controle, monocrotalina (modelo experimental) e lodenafila (modelo experimental e tratado com 5 mg/kg lodenafila v.o. por 28 dias). A pressão média de artéria pulmonar (PAPm) foi obtida por cateterismo cardíaco direito. Foram determinados a hipertrofia ventricular direita (HVD) e os níveis de IL-1 em fragmentos de pulmão. O grupo monocrotalina apresentou valores significativamente maiores de PAPm, HVD e IL-1 em comparação aos grupos controle e lodenafila. Concluímos que a lodenafila pode prevenir o desenvolvimento de HP, HVD e inflamação.

Descritores: Hipertensão pulmonar; Monocrotalina; Interleucina-1.

Abstract

We assessed the effects of lodenafil on hemodynamics and inflammation in the rat model of monocrotaline-induced pulmonary hypertension (PH). Thirty male Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups: control; monocrotaline (experimental model); and lodenafil (experimental model followed by lodenafil treatment, p.o., 5 mg/kg daily for 28 days) Mean pulmonary artery pressure (mPAP) was obtained by right heart catheterization. We investigated right ventricular hypertrophy (RVH) and IL-1 levels in lung fragments. The number of cases of RVH was significantly higher in the monocrotaline group than in the lodenafil and control groups, as were mPAP and IL-1 levels. We conclude that lodenafil can prevent monocrotaline-induced PH, RVH, and inflammation.

Keywords: Hypertension, pulmonary; Monocrotaline; Interleukin-1.

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma doença de prognóstico reservado, que se caracteriza por proliferação de células endoteliais, hipertrofia e proliferação de células musculares da camada média das artérias pulmonares, redução do lúmen vascular e desenvolvimento de lesões plexiformes. A redução do lúmen vascular leva ao aumento da resistência vascular pulmonar, causando hipertrofia de ventrículo direito (VD), *cor pulmonale* e morte. Além disso, a HAP é um problema de saúde pública, já que a esquistossomose, uma de suas causas, assume proporções epidêmicas em países em desenvolvimento.^(1,2)

O tratamento da HAP é complexo e de alto custo, assim como exige uma equipe

multidisciplinar. Existem três principais vias fisiopatológicas, para as quais fármacos específicos para o tratamento estão disponíveis: a via da endotelina, a via do óxido nítrico e a via da prostaglandina.⁽¹⁾ Essas vias foram descobertas através de modelos experimentais de HP, sendo o principal representante o modelo de monocrotalina. Através desse modelo, muitas das drogas disponíveis para o tratamento da HAP foram testadas.⁽³⁾

O modelo de monocrotalina é simples, barato e factível, sendo rotineiramente utilizado na análise inicial de fármacos com potencial ação na circulação pulmonar. A monocrotalina é um alcaloide derivado das sementes da planta *Crotalaria*

*Trabalho realizado na Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Igor Bastos Polonio. Rua Monte Alegre, 47, Perdizes, CEP 05014-000, São Paulo, SP, Brasil. Tel. 55 11 3862-5081. E-mail: igbpolonio@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro pelo fornecimento do sal da lodenafila da empresa Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Recebido para publicação em 13/04/2014. Aprovado, após revisão, em 18/6/2014.

spectabilis, que, após a oxidação hepática, gera seu metabólito tóxico que provocará vasculite e espessamento da camada média das artérias e arteríolas pulmonares.⁽⁴⁾ Após 22 dias da injeção da substância já temos uma HP importante.⁽⁵⁾

O carbonato de lodenafila é um novo inibidor da fosfodiesterase 5, constituído por duas moléculas de lodenafila ligadas por uma ponte de carbonato que se comporta como uma pró-droga, liberando a lodenafila como metabólito ativo. Sua segurança já está bem estabelecida para o tratamento da disfunção erétil em estudos pré-clínicos e clínicos; porém, nunca foi testada para a HAP.⁽⁶⁾

O objetivo do presente estudo foi avaliar a resposta à administração de lodenafila, do ponto de vista hemodinâmico e inflamatório, no modelo experimental de HAP induzida por monocrotalina.

Todos os animais receberam tratamento digno em concordância com normas internacionais de cuidados com os animais.⁽⁷⁾ O estudo teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na cidade de São Paulo (SP).

Trinta ratos Sprague-Dawley machos, com peso entre 250 e 300 g, foram randomicamente distribuídos em três grupos: grupo controle – os animais receberam uma injeção subcutânea de salina (1 mL/kg) no dia de início do estudo (D0) – grupo monocrotalina – os animais receberam uma injeção subcutânea de monocrotalina (Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, EUA) no D0 do estudo (60 mg/kg) – e grupo lodenafila – os animais receberam uma injeção subcutânea de monocrotalina (Sigma-Aldrich) no D0 do estudo (60 mg/kg) e, entre o D0 e o dia 28 do estudo (D28), os animais receberam lodenafila v.o. (5 mg/kg) uma vez ao dia.

No D28, após sedação profunda – com cloridrato de xilazina i.p. (0,3 mg/kg; Rompun®; Bayer, Leverkusen, Alemanha) e cloridrato de cetamina i.p. (10 mg/kg); Ketalar®; Pfizer, New York, NY, EUA) – os animais foram inicialmente pesados para depois serem realizadas as medidas hemodinâmicas, seguidas do sacrifício dos animais através de sangria da aorta abdominal e, por fim, a coleta de tecidos cardíaco e pulmonar.

As medidas hemodinâmicas foram realizadas através da inserção pela veia jugular externa de um cateter umbilical conectado a um transdutor de pressão HP1295C (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA, EUA) ligado a um monitor hemodinâmico

modelo Monitox Dx 2020 (Hewlett-Packard), seguindo a técnica descrita em um estudo anterior.⁽⁸⁾ A pressão média da artéria pulmonar (PAPm) foi obtida através desse sistema.

O VD foi dissecado do ventrículo esquerdo (VE), o qual, por sua vez, manteve o septo interventricular (VE+S). A razão entre o peso do VD e o peso do conjunto VE+S, ou seja, VD/(VE+S), foi utilizada como um marcador de hipertrofia de VD.⁽⁸⁾

Para a análise da inflamação, foi determinada a concentração de IL-1 por ELISA de captura utilizando-se o kit comercial de IL-1 (R&D System Inc., Minneapolis, MN, EUA).⁽⁹⁾ O peptídeo foi dosado a partir de fragmentos de pulmão congelados.

Quanto à análise estatística, as variáveis contínuas foram comparadas, entre os diferentes grupos, através de ANOVA e análise *post hoc* com correção de Bonferroni. Foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$.

O grupo monocrotalina desenvolveu HAP, como mostram as Figuras 1 e 2, com aumento significativo da PAPm e hipertrofia de VD.

O grupo lodenafila apresentou PAPm significativamente menor do que o grupo monocrotalina, sem diferença significativa quando comparado ao grupo controle, ou seja, a lodenafila preveniu o desenvolvimento de HAP (Figura 1). O mesmo padrão foi observado em relação ao remodelamento do VD e aos níveis de IL-1 (Figura 2).

Até onde sabemos, o presente estudo é o primeiro a demonstrar que a lodenafila foi capaz de prevenir o desenvolvimento de HAP no modelo experimental induzido com monocrotalina.

É evidente que os modelos experimentais em HAP não mimetizam adequadamente a doença que ocorre em seres humanos. Vários

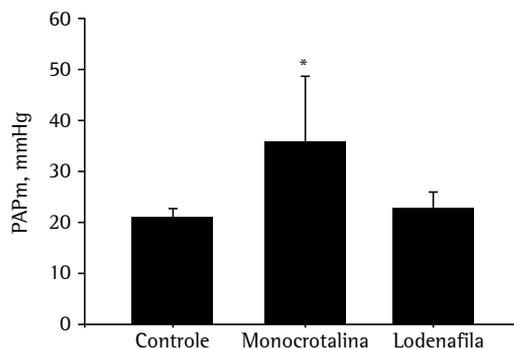


Figura 1 – Pressão média da artéria pulmonar (PAPm) nos grupos estudados. * $p = 0,001$ (grupo monocrotalina vs. grupos controle e lodenafila).

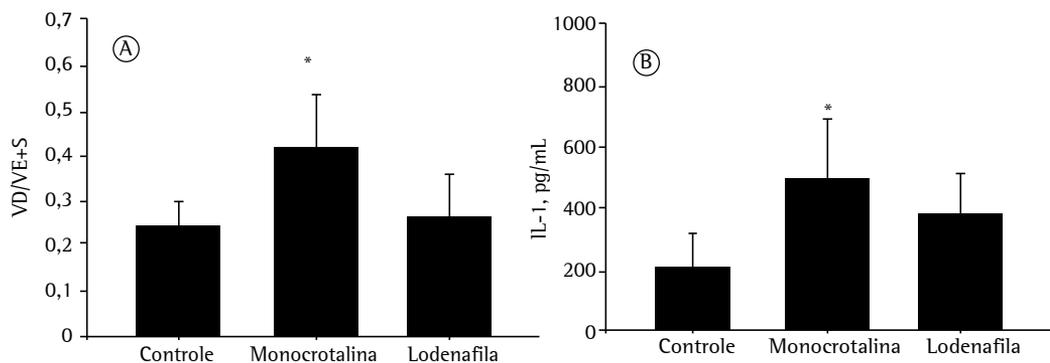


Figura 2 – Hipertrofia de ventrículo direito (VD) e níveis de IL-1 nos grupos estudados. Em A, a hipertrofia do VD foi determinada pela razão entre o peso do VD e o peso do ventrículo esquerdo + septo (VE+S). Em B, níveis de IL-1 por ELISA. *p < 0,001 (grupo monocrotalina vs. grupos controle e lodenafila para ambos os gráficos).

são os motivos que podem estar relacionados a essa limitação, desde o tempo necessário para instalação da HAP, ao longo de anos nos seres humanos e de forma rapidamente progressiva nos modelos animais, assim como características específicas dos métodos utilizados para indução da HAP.⁽⁵⁾ Especificamente no modelo induzido por monocrotalina, há um aspecto inflamatório muito significativo, não observado nas principais formas de HAP em humanos.⁽⁴⁾ Isso explica o porquê de vários fármacos terem um efeito marcante em diversos modelos experimentais e não apresentarem os mesmos resultados em seres humanos, enfatizando o cuidado que deve ser tomado antes de se extrapolar resultados oriundos de modelos experimentais diretamente para a prática clínica.

Especificamente para avaliar o caráter inflamatório do modelo de monocrotalina, assim como as potenciais propriedades anti-inflamatórias da lodenafila, foram determinados os níveis de IL-1 no tecido pulmonar. O achado de níveis de IL-1 semelhantes aos do grupo controle nos ratos tratados com lodenafila sugere que a lodenafila tenha inibido a cascata inflamatória característica do modelo de monocrotalina. O mecanismo direto dessa inibição não foi objeto de nosso estudo, caracterizando uma limitação do mesmo.

A sobrevida de ratos tratados com monocrotalina é significativamente menor, conforme um estudo publicado anteriormente,⁽⁸⁾ de forma paralela ao progressivo acometimento vascular e do VD. O mesmo pode ser observado em relação a seres humanos com HAP, que apresentam sobrevida diminuída devido ao

desenvolvimento de remodelamento vascular pulmonar associado à falência progressiva do VD, sendo essa a principal causa de morte em pacientes com HAP.⁽²⁾ Nosso estudo demonstrou que a lodenafila preveniu a elevação da PAPm, assim como o remodelamento do VD nos ratos com HAP em decorrência da monocrotalina. Embora não tenhamos avaliado o papel da lodenafila na reversão da HAP já estabelecida, nosso estudo evidencia o potencial terapêutico da lodenafila na HAP, de forma análoga ao já demonstrado para outros inibidores de fosfodiesterase.⁽³⁾

Em conclusão, a lodenafila preveniu o desenvolvimento de HAP e o remodelamento do VD em ratos submetidos a um modelo experimental de HAP. Nossos achados fornecem a primeira base para o desenvolvimento de estudos clínicos avaliando o potencial da lodenafila no tratamento da HAP em seres humanos.

Referências

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes Brasileiras para manejo da hipertensão pulmonar. *J Bras Pneumol.* 2005;31(Suppl 2):S1-S31.
2. Hoette S, Jardim C, Souza Rd. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: an update. *J Bras Pneumol.* 2010;36(6):795-811. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000600018>
3. Schermuly RT, Kreiselmeier KP, Ghofrani HA, Yilmaz H, Butrous G, Ermert L, et al. Chronic sildenafil treatment inhibits monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(1):39-45. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200302-2820C>
4. Price LC, Montani D, Tcherakian C, Dorfmueller P, Souza R, Gambaryan N, et al. Dexamethasone reverses monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats. *Eur Respir J.* 2011;37(4):813-22. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00028310>

5. Wilson DW, Segall HJ, Pan LC, Dunston SK. Progressive inflammatory and structural changes in the pulmonary vasculature of monocrotaline-treated rats. *Microvasc Res.* 1989;38(1):57-80. [http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862\(89\)90017-4](http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862(89)90017-4)
6. Silva AC, Toffoletto O, Lucio LA, Santos PF, Afione JB, Massud Filho J, et al. Repercussão cardiovascular, com e sem álcool, do carbonato de lodenafila, um novo inibidor da PDE5. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(2):160-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010000200004>
7. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. *Guide for the care and use of laboratory animals.* 8th ed. Washington D.C.: National Academic Press; 2011.
8. Polonio IB, Acencio MM, Pazetti R, Almeida FM, Canzian M, Silva BS, et al. Comparison of two experimental models of pulmonary hypertension. *J Bras Pneumol.* 2012;38(4):452-60. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000400007>
9. Acencio MM, Vargas FS, Marchi E, Carnevale GG, Teixeira LR, Antonangelo L, et al. Pleural mesothelial cells mediate inflammatory and profibrotic responses in talc induced pleurodesis. *Lung.* 2007;185(6):343-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-007-9041-y>

Sobre os autores

Igor Bastos Polonio

Professor Doutor. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Milena Marques Pagliareli Acencio

Pesquisadora Doutora. Laboratório de Pleura, Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Rogério Pazetti

Pesquisador Doutor. Laboratório de Investigação Médica 61 (LIM-61), Disciplina de Cirurgia Torácica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Francine Maria de Almeida

Pesquisadora Mestre. Laboratório de Investigação Médica 61 (LIM-61), Disciplina de Cirurgia Torácica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Bárbara Soares da Silva

Pesquisadora. Laboratório de Pleura, Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Karina Aparecida Bonifácio Pereira

Pesquisadora. Laboratório de Pleura, Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Rogério Souza

Professor Associado Livre-Docente. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Citocinas no líquido pleural após transplante pulmonar como marcadores de rejeição aguda*

Cytokine levels in pleural fluid as markers of acute rejection after lung transplantation

Priscila Cilene León Bueno de Camargo, José Eduardo Afonso Jr, Marcos Naoyuki Samano, Milena Marques Pagliarelli Acencio, Leila Antonangelo, Ricardo Henrique de Oliveira Braga Teixeira

Resumo

Nosso objetivo foi determinar os níveis de desidrogenase láctica, IL-6, IL-8 e VEGF, assim como a contagem total e diferencial de células no líquido pleural de transplantados de pulmão, correlacionando esses níveis com a ocorrência e a gravidade de rejeição após o procedimento. Foram analisadas amostras de líquido pleural coletadas de 18 pacientes em diferentes momentos (até o quarto dia pós-operatório). Os níveis de IL-6, IL-8 e VEGF apresentaram uma tendência de aumento paralelamente à gravidade de rejeição. Nossos resultados sugerem que esses níveis são indicadores de rejeição aguda do enxerto em transplantados de pulmão.

Descritores: Transplante de pulmão; Derrame pleural; Citocinas; Rejeição de enxerto.

Abstract

Our objective was to determine the levels of lactate dehydrogenase, IL-6, IL-8, and VEGF, as well as the total and differential cell counts, in the pleural fluid of lung transplant recipients, correlating those levels with the occurrence and severity of rejection. We analyzed pleural fluid samples collected from 18 patients at various time points (up to postoperative day 4). The levels of IL-6, IL-8, and VEGF tended to elevate in parallel with increases in the severity of rejection. Our results suggest that these levels are markers of acute graft rejection in lung transplant recipients.

Keywords: Lung transplantation; Pleural effusion; Cytokines; Graft rejection.

O transplante pulmonar (TP) é uma escolha terapêutica para pacientes com pneumopatias avançadas. Apesar do avanço no tratamento dos transplantados pulmonares, a rejeição aguda do enxerto ainda permanece comum, afetando até 55% desses pacientes no primeiro ano pós-operatório. A rejeição é o principal fator de risco para o desenvolvimento da síndrome de bronquiolite obliterante e parece estar relacionada com o desenvolvimento de resposta humoral com ativação de complemento e produção de anticorpos HLA contra o doador.⁽¹⁾ A biópsia transbrônquica (BTB) é o principal método para o diagnóstico de rejeição celular aguda. Vários estudos têm mostrado a correlação entre níveis séricos elevados de citocinas e complicações

no pós-operatório, além da associação desses níveis com edema de reperfusão, rejeição aguda e síndrome de bronquiolite obliterante.⁽²⁾ O objetivo do presente estudo foi correlacionar os níveis de desidrogenase láctica (DHL) e de citocinas pró-inflamatórias, assim como a contagem diferencial de células, no líquido pleural com a rejeição celular aguda em pacientes submetidos a TP. Nossa hipótese era de que níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias no líquido pleural seriam indicadores precoces de rejeição do enxerto no TP.

Entre agosto de 2006 e março de 2008, 20 pacientes submetidos a TP foram avaliados no estudo, sendo 18 incluídos. Dois pacientes foram excluídos da análise porque morreram

*Trabalho realizado na Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Priscila Cilene León Bueno de Camargo. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 2º andar, Bloco 2, Sala 9, Cerqueira César, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.

Tel. 55 11 2661-5248. E-mail: pclbcmargo@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 8/5/2014. Aprovado, após revisão, em 13/6/2014.

nas primeiras seis semanas. Os valores globais de DHL e de citocinas e a contagem de células no líquido pleural, sem qualquer referência à rejeição, foram relatados em um artigo anterior.⁽³⁾

Amostras de sangue e de líquido pleural foram recolhidas para avaliação 6 h após a cirurgia e diariamente até o 4º dia pós-operatório. Realizamos BTB na segunda e sexta semanas após o TP para a avaliação de rejeição, utilizando um critério de classificação (A0 = sem rejeição; A1 = rejeição mínima; A2 = rejeição leve; A3 = rejeição moderada; e A4 = rejeição grave) de acordo com a intensidade de infiltrado mononuclear perivascular no parênquima pulmonar. Para a análise final, o paciente foi classificado de acordo com o grau mais grave de rejeição nas duas biópsias.

Não foi realizada uma análise cega das biópsias, as quais seguiram a rotina assistencial do serviço por um patologista treinado, sendo analisadas pelo menos 5 amostras de tecido para garantir a representatividade do parênquima pulmonar.

Dos 18 pacientes do estudo, 3, 4, 8 e 3, respectivamente, foram classificados nas categorias A0, A1, A2 e A3.

Os níveis séricos de IL-6 e IL-8 foram indetectáveis em todas as amostras. Os níveis séricos de VEGF foram muito menores do que os níveis de VEGF no líquido pleural e não diferiram significativamente nos pacientes com diferentes graus de rejeição.

No presente estudo, os níveis séricos indetectáveis de citocinas sugerem que a resposta inflamatória no TP pode estar confinada primariamente no pulmão e na cavidade pleural. Resultados semelhantes foram relatados em outros estudos,^(2,4,5) observando-se que a elevação aguda dessas citocinas foi mais evidente nos pacientes que tiveram edema de reperfusão ou rejeição aguda.

A correlação entre os níveis de DHL e a contagem diferencial de células no líquido pleural está descrita na Tabela 1, apresentando valores maiores nos grupos de pacientes com rejeição.

Tabela 1 – Relação dos níveis de desidrogenase láctica e das contagens totais e diferenciais de células em amostras de líquido pleural coletadas em diferentes momentos com o grau de rejeição aguda.^a

| Variáveis | Grau de rejeição aguda | | | |
|--------------------------------|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|
| | A0 | A1 | A2 | A3 |
| DHL, mg/dL | | | | |
| 6 h | 1.855 ± 594 | 3.176 ± 530** | 2.310 ± 964 | 4.134 ± 1.487* |
| 24 h | 1.250 ± 1.028 | 1.605 ± 1.285 | 1.779 ± 1.233 | 2.214 ± 958 |
| 48 h | 1.181 ± 293 | 1.455 ± 642 | 966 ± 503 | 1.638 ± 1.201 |
| 72 h | 375 ± 46 | 655 ± 462 | 576 ± 159 | 711 ± 203*** |
| 96 h | 316 ± 33 | 586 ± 434 | 498 ± 214 | 621 ± 233 |
| Células totais, cels/mL | | | | |
| 6 h | 1.679 ± 1.612 | 3.812 ± 2.387 | 4.606 ± 3.156 | 10.710 ± 6.394*** |
| 24 h | 595 ± 786 | 2.764 ± 1.250**** | 2.359 ± 645**** | 4.723 ± 2.514****,***** |
| 48 h | 645 ± 116 | 897 ± 626 | 649 ± 421 | 2.457 ± 2.180 |
| 72 h | 246 ± 323 | 316 ± 168 | 542 ± 456 | 599 ± 680 |
| 96 h | 167 ± 223 | 418 ± 288 | 435 ± 399 | 482 ± 120*** |
| Neutrófilos | | | | |
| 6 h | 1.573 ± 1.485 | 3.580 ± 2.281 | 4.368 ± 3.074 | 9.884 ± 5.245***** |
| 24 h | 537 ± 707 | 2.471 ± 942**** | 1.314 ± 1.255**** | 4.478 ± 2.553**** |
| 48 h | 588 ± 147 | 812 ± 642 | 590 ± 450 | 2.266 ± 2.255 |
| 72 h | 210 ± 274 | 266 ± 155 | 475 ± 431 | 374 ± 393 |
| 96 h | 144 ± 192 | 258 ± 252 | 367 ± 339 | 235 ± 195 |
| Linfócitos | | | | |
| 6 h | 90 ± 112 | 161 ± 56 | 156 ± 126 | 1.078 ± 1.455 |
| 24 h | 52 ± 72 | 136 ± 140 | 71 ± 28 | 191 ± 74*** |
| 48 h | 45 ± 32 | 65 ± 62 | 48 ± 50 | 145 ± 90*** |
| 72 h | 36 ± 50 | 45 ± 24 | 36 ± 4 | 133 ± 166 |
| 96 h | 23 ± 32 | 78 ± 61 | 41 ± 43 | 59 ± 62 |

A0: sem rejeição; A1: rejeição mínima; A2: rejeição leve; A3: rejeição moderada; e DHL: desidrogenase láctica. ^aValores expressos em média ± dp. *p < 0.05 (A3 > A0 e A2). **p < 0.05 (A1 > A0). ***p < 0.05 (A3 > A0). ****p < 0.05 (A3, A2 e A1 > A0). *****p < 0.05 (A3 > A1 e A2). *****p < 0.05 (A3 > A0, A1 e A2).

Encontramos níveis elevados de IL-6 e IL-8 no líquido pleural amostrado 6 h após o TP, com subsequente redução até o 4º dia pós-operatório. Tal variação não ocorreu com os níveis de VEGF. Pacientes com níveis mais elevados de rejeição tenderam a ter níveis mais elevados dessas citocinas (Tabela 2). Pacientes classificados como A3 tinham níveis mais elevados de IL-6 e IL-8 em todos os momentos quando comparados com aqueles com graus mais baixos de rejeição. Os níveis de VEGF foram maiores para os pacientes dos grupos A3, A2 e A1 quando comparados com aqueles do grupo A0 na amostra retirada após 6 h do TP.

Devido ao trauma cirúrgico e a presença de um dreno, há inflamação do espaço pleural, o que poderia explicar os níveis elevados de citocinas. Em nosso estudo, é interessante notar que, apesar da redução progressiva dos marcadores inflamatórios com o tempo, os níveis de citocinas pró-inflamatórias permaneceram elevados durante os quatro primeiros dias, e a irritação causada pelo dreno deixado no local por até 96 h é uma possível explicação para esse fato, o qual, no entanto, não explica as diferenças observadas nos subgrupos. Especulamos que os níveis de citocinas presentes nos pacientes considerados A0 representam o aumento de citocinas resultante

do trauma cirúrgico e do uso de drenos. Esse nível de inflamação diminui com o tempo, como foi evidenciado pela redução nos níveis de IL-6 e IL-8 no líquido pleural. Os níveis de citocinas nos pacientes do subgrupo A3 foram muito mais elevados do que nos outros subgrupos de rejeição, o que pode ser um indicador precoce de rejeição.

Foram encontradas correlações positivas entre os níveis de IL-6 com os níveis de DHL no líquido pleural ($r = 0,49$; $p = 0,030$) e com a contagem de neutrófilos ($r = 0,90$; $p = 0,036$), enquanto os níveis de VEGF correlacionaram-se fortemente com a contagem de neutrófilos ($r = 0,91$; $p = 0,030$) e de leucócitos totais ($r = 0,88$; $p = 0,048$). Por outro lado, foi encontrada uma forte correlação negativa entre os níveis de IL-8 no líquido pleural e a contagem de linfócitos ($r = -0,97$; $p = 0,007$). Além disso, uma forte correlação positiva foi encontrada entre os níveis de IL-6 no líquido pleural com aqueles de IL-8 ($r = 0,70$; $p < 0,001$) e de VEGF ($r = 0,71$; $p < 0,001$), assim como houve uma ligeira correlação entre os níveis de IL-8 e de VEGF ($r = 0,49$; $p = 0,027$). No presente estudo, não houve correlação entre o grau de rejeição aguda e o grau de disfunção do enxerto primário nas primeiras 72 h após o TP.

Tabela 2 – Relação dos níveis de IL-6, IL-8 e VEGF em amostras de líquido pleural coletadas em diferentes momentos com o grau de rejeição aguda.^a

| Variáveis | Grau de rejeição aguda | | | |
|-------------|------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|
| | A0 | A1 | A2 | A3 |
| IL-6, pg/mL | | | | |
| 6 h | 14.717 (10.719-18.816) | 27.368 (20.445-41.316) | 38.521 (29.543-45.367) | 49.854 (42.854-53.415)* |
| 24 h | 6.384 (2.304-10.464) | 13.410 (10.973-17.608) | 12.060 (8.886-17.824) | 21.337 (17.779-48.322)** |
| 48 h | 7.642 (2.707-12.576) | 11.402 (9.370-13.303) | 12.211 (9.075-13.477) | 15.010 (12.717-46.503)** |
| 72 h | 5.010 (2.227-7.793) | 7.731 (5.301-9.687) | 4.891 (3.748-6.303) | 8.506 (4.871-8.605) |
| 96 h | 2.879 (2.196-3.562) | 7.372 (6.292-8.461)*** | 4.838 (3.963-8.047)*** | 6.151 (4.593-7.709)*** |
| IL-8, pg/mL | | | | |
| 6 h | 1.318 (1.020-1.617) | 1.706 (1.018-1.956) | 1.696 (1.286-1.941) | 2.216 (2.110-2.323)**** |
| 24 h | 1.266 (996-1.536) | 1.177 (767-1.608) | 1.224 (799-1.706) | 2.187 (2.119-2.254)**** |
| 48 h | 1.091 (760-1.423) | 1.455 (765-1.523) | 1.037 (788-1.169) | 2.036 (1.922-2.150)**** |
| 72 h | 965 (579-1.351) | 1.472 (377-1.633) | 945 (682-1.163) | 1.935 (1.775-2.096)**** |
| 96 h | 981 (482-1.481) | 464 (244-1.127) | 690 (288-1.005) | 1.859 (1.775-1.943)**** |
| VEGF, pg/mL | | | | |
| 6 h | 72 (34-110) | 343 (290-508)*** | 297 (145-504)*** | 566 (153-879)*** |
| 24 h | 123 (18-228) | 188 (115-284) | 279 (77-445) | 382 (107-745) |
| 48 h | 121 (20-221) | 123 (95-172) | 283 (84-435) | 123 (54-406) |
| 72 h | 142 (17-267) | 143 (112-214) | 294 (116-382) | 123 (39-406) |
| 96 h | 144 (8-280) | 134 (115-336) | 280 (191-425) | 280 (81-445) |

A0: sem rejeição; A1: rejeição mínima; A2: rejeição leve; e A3: rejeição moderada. ^aValores expressos em mediana (intervalo interquartilico). * $p < 0.05$ (A3 > A0 e A1). ** $p < 0.05$ (A3 > A0). *** $p < 0.05$ (A3, A2 e A1 > A0). **** $p < 0.05$ (A3 > A2, A1 e A0).

Nos pacientes submetidos a TP, a inflamação do parênquima pulmonar conduz a um aumento do edema intersticial, com níveis elevados de citocinas. Uma vez que os vasos linfáticos são cortados, mais fluido intersticial sai dos pulmões, atravessando a pleura visceral, podendo levar a níveis elevados de citocinas, que foram observados nos pacientes com rejeição.

Uma limitação do estudo foi o pequeno número de pacientes em cada subgrupo. No entanto, é evidente que os níveis de citocinas inflamatórias foram mais elevados nos pacientes com grau de rejeição A3 em comparação com aqueles de outros subgrupos. Destacamos também que o pequeno tamanho da amostra pode ser responsável pela falta de significância estatística observada nos níveis de citocinas entre os pacientes dos subgrupos A1 e A2. Além disso, os resultados podem ter sido influenciados pelo fato de que a coleta do líquido pleural e a BTB ocorreram em momentos distintos. Esses dados são antigos, e um estudo maior baseado neles está em andamento.

Demonstramos que níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias no líquido pleural de pacientes submetidos a TP podem ser marcadores de rejeição aguda do enxerto, em particular, de grau moderado a severo. Nesse contexto, é possível que a determinação de citocinas no líquido pleural seja útil na identificação de pacientes que irão desenvolver rejeição. Dessa forma, o tratamento

poderia ser iniciado mais cedo, levando a redução da lesão no parênquima pulmonar.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer a colaboração do Dr. Richard W. Light na elaboração do presente estudo. Este trabalho foi apresentado na forma de resumo no Congresso Anual da *European Respiratory Society* na cidade de Barcelona, Espanha, em 2010.

Referências

1. Martinu T, Howell DN, Palmer SM. Acute cellular rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(2):179-88. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1249113>
2. Hoffman SA, Wang L, Shah CV, Ahya VN, Pochettino A, Olthoff K, et al. Plasma cytokines and chemokines in primary graft dysfunction post-lung transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9(2):389-96. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02497.x>
3. Teixeira RH, Antonangelo L, Vargas FS, Caramori ML, Afonso JE Jr, Acencio MM, et al. Cytokine profile in pleural fluid and serum after lung transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42(2):531-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.01.033>
4. Mathur A, Baz M, Staples ED, Bonnell M, Speckman JM, Hess PJ, et al. Cytokine profile after lung transplantation: correlation with allograft injury. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(5):1844-9; discussion 1849-50.
5. Mal H, Dehoux M, Sleiman C, Boczkowski J, Lesèche G, Pariente R, et al. Early release of proinflammatory cytokines after lung transplantation. *Chest.* 1998;113(3):645-51. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.113.3.645>

Sobre os autores

Priscila Cilene León Bueno de Camargo

Médica Pneumologista. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

José Eduardo Afonso Jr

Médico Assistente. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Marcos Naoyuki Samano

Médico Assistente. Divisão de Cirurgia Torácica, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Milena Marques Pagliarelli Acencio

Biologista Chefe. Laboratório de Pleura, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Leila Antonangelo

Médica Chefe. Serviço de Citologia, Divisão de Laboratório Central, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Ricardo Henrique de Oliveira Braga Teixeira

Médico Coordenador Clínico. Grupo de Transplante de Pulmão, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Panorama dos processos bioquímicos e genéticos presentes no mesotelioma maligno*

Overview of the biochemical and genetic processes in malignant mesothelioma

Leonardo Vinícius Monteiro de Assis, Mauro César Isoldi

Resumo

O mesotelioma maligno (MM) é um câncer extremamente agressivo, com elevado período de latência e resistente aos protocolos de quimioterapia, além de ser extremamente fatal, com taxa de sobrevivência média inferior a um ano. O desenvolvimento do MM é fortemente correlacionado com a exposição ao amianto e erionita, assim como ao vírus símio 40. Apesar de vários países terem banido o uso de amianto, o MM tem se mostrado de difícil controle e sua incidência tende a aumentar nos próximos anos. No Brasil, o MM não é amplamente estudado do ponto de vista genético e bioquímico. Além disso, poucos estudos epidemiológicos foram realizados até o momento, e o perfil de incidência do MM não está bem estabelecido na população brasileira. O objetivo deste estudo foi revisar a literatura em relação ao processo de transformação maligna e seus respectivos mecanismos de tumorigênese no MM.

Descritores: Doenças profissionais; Mesotelioma; Genes supressores de tumor; Oncogenes; Transdução de sinal.

Abstract

Malignant mesothelioma (MM) is a highly aggressive form of cancer, has a long latency period, and is resistant to chemotherapy. It is extremely fatal, with a mean survival of less than one year. The development of MM is strongly correlated with exposure to asbestos and erionite, as well as to simian virus 40. Although various countries have banned the use of asbestos, MM has proven to be difficult to control and there appears to be a trend toward an increase in its incidence in the years to come. In Brazil, MM has not been widely studied from a genetic or biochemical standpoint. In addition, there have been few epidemiological studies of the disease, and the profile of its incidence has yet to be well established in the Brazilian population. The objective of this study was to review the literature regarding the processes of malignant transformation, as well as the respective mechanisms of tumorigenesis, in MM.

Keywords: Occupational diseases; Mesothelioma; Genes, tumor suppressor; Oncogenes; Signal transduction.

Introdução

O mesotelioma maligno (MM) é um câncer de crescimento rápido que resulta da proliferação desregulada das células mesoteliais que revestem as cavidades pleurais, peritoneais e pericárdicas. O MM está tipicamente relacionado, mas não exclusivamente, com a exposição às fibras de minerais, em especial, de amianto e erionita.⁽¹⁾ Seu período de latência, ou seja, o período entre a exposição ao agente agressor, em particular às fibras minerais citadas acima, até o diagnóstico é longo; entretanto, o tempo entre o crescimento inicial maligno até o diagnóstico é de fato rápido, produzindo sintomas em um curto intervalo de tempo.⁽²⁾

No que tange a sua divisão histológica, o MM é classificado em três categorias: epitelial, bifásica e sarcomatoide, as quais apresentam períodos de sobrevivência médios de 18, 11 e 8 meses, respectivamente.⁽³⁾ O mesotelioma pleural maligno (MPM) é o tipo mais comum de MM, correspondendo a aproximadamente 70% dos casos.⁽¹⁾ Comumente diagnosticado em estágios avançados, como a grande maioria dos MMs, o MPM possui taxas de sobrevivências inferiores a 12 meses.⁽⁴⁾ Além do MPM, o mesotelioma peritoneal maligno é menos frequente e representa cerca de 30% de todos os MMs, sendo extremamente agressivo, com taxas de sobrevivência médias de 6 a 12 meses.^(5,6)

*Trabalho realizado na Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) e na Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto (MG) Brasil. Endereço para correspondência: Leonardo V. M. de Assis, Departamento de Fisiologia, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, Rua do Matão, Travessa 14, CEP 05508-900, São Paulo, SP, Brasil. Tel. 55 11 3091-7523. Fax: 55 11 3091-7422. E-mail: deassis.leonardo@usp.br

Apoio financeiro: Leonardo V. M. de Assis recebeu uma bolsa de estudos integral na *University of Montana*, Missoula (MT) EUA, através da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e do governo brasileiro, mediante o programa Ciências sem Fronteiras, pelo período de um ano. O mesmo autor é bolsista na categoria Doutorado Direto pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; Processo no. 2013/24337-4).

Recebido para publicação em 5/3/2014. Aprovado, após revisão, em 16/6/2014.

O MM apresenta elevada resistência aos diversos protocolos de quimioterapia e radioterapia. A remoção cirúrgica apresenta poucos benefícios, sendo sua eficácia bastante controversa quando utilizada de forma única, além de não ser aplicável a todos os pacientes.⁽⁷⁾ Aparentemente, melhorias nas taxas de sobrevivência têm sido alcançadas com protocolos triplos, que envolvem a remoção cirúrgica associada a quimioterapia e radioterapia; contudo, ainda não há um consenso sobre a eficácia de tal prática, e seus benefícios, até o presente momento, são controversos.^(6,8-10) Sabe-se que a cisplatina é o fármaco mais ativo nesse câncer; logo, a associação desse fármaco com o pemetrexede foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* para o tratamento padrão desse câncer.⁽¹¹⁾ Contudo, diversos estudos têm utilizado vários fármacos, tanto in vitro como in vivo, que apresentam uma gama de diferentes respostas e resultados, sendo que alguns desses fármacos apresentam resultados promissores.⁽¹²⁾

O primeiro estudo que demonstrou a relação entre o amianto e o desenvolvimento de MPM ocorreu na África do Sul na década de 1960.⁽¹³⁾ Desde então, diversos estudos têm demonstrado fortes evidências de que o amianto, principalmente o tipo anfíbio, está de fato associado com o desenvolvimento de MM.^(2,7) Todavia, ainda há um grande debate mundial se o tipo crisotila seria carcinogênico em humanos.

No que tange aos mecanismos bioquímicos responsáveis pela gênese do MM devido à exposição ao amianto, esses ainda não são muito bem entendidos. Contudo, em linhas gerais, sabe-se que partículas de amianto são aprisionadas no tecido pulmonar, gerando assim uma forte resposta inflamatória, com a participação de TNF- α e *nuclear factor kappa B* (NF- κ B, fator nuclear kappa B), que geram resistência a apoptose e acúmulo de dano ao DNA.⁽¹⁴⁾ Mais recentemente, o envolvimento da *high-mobility group box 1 protein* (proteína de grupo de alta mobilidade B1), a qual é conhecida por ser um marcador inflamatório, foi demonstrado. Essa proteína aumenta a liberação de TNF- α e IL-1 β , além de aumentar a atividade do NF- κ B.⁽¹⁵⁾ Além dessa resposta inflamatória, o amianto é capaz de gerar espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, as quais levam a danos na estrutura do DNA, induzido assim a genotoxicidade e favorecendo o desenvolvimento do mesmo.^(16,17)

Na literatura científica há um grande debate sobre a participação do amianto do tipo crisotila na gênese do MM, pois há relatos de que o amianto crisotila não é capaz de causar MM em humanos. Deve ser enfatizado que não restam dúvidas sobre o potencial do amianto do tipo anfíbio na gênese do MM; contudo, há ainda um grande debate sobre essa capacidade do amianto crisotila, argumento esse ainda utilizado por vários países, incluindo o Brasil, para a justificativa do uso desse tipo de amianto. No presente estudo, não iremos discutir essa questão tão controversa, a qual possui um cunho mais político do que científico, mas não podemos ignorar o perigo que as partículas de amianto crisotila apresentam, fato esse que levou a classificação do amianto crisotila e dos demais tipos de amianto como carcinogênicos em humanos, sem quantidades definidas como seguras para seu uso.⁽¹⁸⁾ Além do amianto, estudos recentes têm demonstrado outros fatores associados ao desenvolvimento do MM, tais como a exposição ao mineral erionita, o vírus símio 40 e a mutação germinativa no gene *BAP1*.^(2,19-21)

A incidência de MM tem crescido significativamente nos últimos anos em diversos países. Dados dos EUA demonstram que a incidência do MM está em média de 2.586 casos por ano, com um total acumulado de 23.277 casos de MM entre 1999 e 2007, sendo que a incidência na população masculina é quatro vezes superior à feminina.⁽²²⁾ No Brasil, há pouquíssimos estudos epidemiológicos, os quais se baseiam em notificações e nos bancos de dados do Ministério da Saúde, o que torna difícil o conhecimento de um quadro realístico da situação do MM em nosso país.

Mesmo com essas dificuldades, um estudo conduzido por um grupo brasileiro⁽²³⁾ utilizou o Sistema de Informação sobre Mortalidade para estimar a incidência do MM no Brasil. Durante o período entre 1980 e 1995, foi utilizada a Classificação Internacional de Doenças, 9ª revisão (CID-9) e os códigos 163.0, 163.1, 163.8 e 163.9, além de considerar todos os casos de neoplasia pleural como mesotelioma. Entre os anos de 1996 e 2003, foi utilizada a 10ª revisão (CID-10) e os códigos C45.0, C45.1, C45.2, C45.7, C45.8, C45.9 e C38.4. Aquele estudo demonstrou que, em 1980, a taxa de mortalidade por MM era de 0,56 por milhão de habitantes, crescendo 55% em 2003.⁽²³⁾ Além disso, foi demonstrado que a taxa de MM em homens e mulheres fora

praticamente de 1:1,⁽²³⁾ dados bem distintos de um recente estudo britânico, que encontrou uma proporção de 5:1 em homens e mulheres, respectivamente.⁽²⁴⁾ Entretanto, aquele estudo⁽²³⁾ apresenta algumas limitações metodológicas, e, portanto, suas conclusões podem não representar a verdadeira incidência do MM no Brasil. Entre as limitações daquele estudo⁽²³⁾ estão a baixa qualidade dos dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade, a baixa notificação em alguns estados brasileiros, a utilização de duas classificações CID e a classificação de todas as neoplasias pleurais como MM na CID-9. Logo, tendo em vista essas limitações, as conclusões daquele estudo são de difícil interpretação, abrindo-se então questionamentos sobre a real incidência do MM no Brasil. No entanto, mesmo com tais dificuldades metodológicas,⁽²³⁾ suas informações são de grande valia para uma estimativa da incidência do MM, além de reforçar a concepção que, de fato, é necessário um melhor monitoramento da incidência do MM pelas autoridades competentes para a disponibilização de um banco de dados fidedignos sobre a incidência do MM no Brasil, o que já realidade nos EUA.⁽²²⁾ Além daquele estudo de cunho epidemiológico,⁽²³⁾ outros esforços científicos brasileiros foram realizados na busca por melhorias no diagnóstico^(25,26) e por marcadores de prognóstico do MM.⁽²⁷⁾

Diante da sua agressividade e da crescente incidência do MM a nível mundial, esse câncer e seu principal agente etiológico, o amianto, têm sido fruto de discussões internacionais, as quais tentam banir o comércio desse mineral em todo o mundo. Entretanto, o amianto no Brasil é regulamentado pela Lei nº 9.055, sendo todas as formas de amianto proibidas, com a exceção da crisotila.⁽²⁸⁾ Logo, pouco é pesquisado sobre esse câncer e, como consequência, conforme dito anteriormente, há poucos estudos sobre o MM e o perfil das pessoas diagnosticadas com esse câncer no Brasil,^(26,29-33) e, portanto, estudos mais detalhados são necessários.

Diante desse cenário, a presente revisão teve como objetivo principal fornecer um panorama de como o MM utiliza o maquinário celular para promover seu crescimento, ou seja, quais genes e vias são ativados ou desativados, visto a importância desse conhecimento para o desenvolvimento de novas terapias e fármacos para o combate desse câncer tão agressivo. Deve-se ressaltar que não objetivamos revisar

os papéis do amianto e de outros fatores de exposição ambientais no desenvolvimento do MM. Portanto, nós como autores do presente artigo, tivemos como objetivo principal revisar os principais eventos bioquímicos e genéticos que ocorrem no MM e suas respectivas consequências no processo de transformação para malignidade, na tentativa de fortalecer a literatura científica brasileira, que carece de uma revisão da literatura escrita em nossa língua pátria sobre esse tema.

Genes e vias bioquímicas envolvidas no MM

O conhecimento dos processos celulares que favorecem ou auxiliam no processo de desenvolvimento do câncer é de extrema importância para a criação de possíveis terapias que visem ativar ou desativar determinadas vias bioquímicas, tendo como efeito principal a supressão do crescimento tumoral. Grupos de pesquisa espalhados pelo mundo estão trabalhando nesse ramo, e, mesmo com poucos grupos envolvidos, grandes avanços ocorreram, auxiliando o tratamento desse câncer tão agressivo. Diante disso, nas próximas linhas, descreveremos de forma sucinta os principais genes que participam de forma chave no desenvolvimento do MM. Todavia, esse não foi o foco do presente estudo. Portanto, para os leitores que desejem uma leitura mais profunda sobre a mecânica dos genes envolvidos no MM. Portanto, para os leitores que desejem uma leitura mais profunda sobre a mecânica dos genes envolvidos no MM, recomendamos a leitura de artigos de revisão publicados recentemente pelo nosso grupo.^(21,34)

Sabe-se que cada câncer utiliza um determinado "grupo" de genes para o seu crescimento; contudo, esse "grupo" varia com o tipo e o estágio do câncer. Determinados padrões de ativação e/ou desativação dos genes ocorrem em todos os tipos de câncer, os quais são explorados no desenvolvimento de fármacos e terapias. No caso particular do MM, os genes que possuem seus papéis bem estabelecidos são os seguintes: *p16^{INK4a}*, *p14^{ARF}*, *NF2* e *BAP1*. Entretanto, apesar dos papéis bem estabelecidos dos genes *TP53* e *PTEEN* em diversos outros tipos de câncer, o papel desses ainda é controverso no MM. A Figura 1 mostra um resumo da função desses genes.

Genes *p16^{INK4a}* e *p14^{ARF}*

Localizados no cromossomo 9p21, os genes *p16^{INK4a}* e *p14^{ARF}* são conhecidos por serem

importantes supressores de crescimento tumoral e codificam duas proteínas distintas, denominadas de p16^{INK4a} e p14^{ARF}. A p16^{INK4a} é uma inibidora da quinase dependente de ciclina, a qual atua na hiperfosforilação da proteína do retinoblastoma, resultando na inativação da mesma e consequente falha na parada do ciclo celular. Ao contrário, a p14^{ARF} inibe a degradação da proteína p53 através da interação com a proteína *mouse double minute 2* (MDM2, murino duplo minuto 2).⁽³⁵⁾ Diante disso, a perda desses genes vicinais gera grandes consequências no controle do ciclo celular, e, por isso, é possível inferir o motivo pelo qual esses genes são os que mais comumente apresentam mutações no MM.

De fato, a literatura demonstra que o p16^{INK4a} e o p14^{ARF} estão deletados em 80-90% dos casos de MM.^(36,37) Do ponto de vista histológico, o MM do tipo epitelial apresenta aproximadamente 70% de alteração nesses genes, enquanto os demais (bifásico e sarcomatoide) apresentam taxas próximas a 100%.⁽³⁸⁾ A literatura demonstra que ambos os genes, p16^{INK4a} e p14^{ARF}, e suas respectivas proteínas

desempenham papéis importantes no controle do ciclo celular e que suas respectivas inativações são as mais frequentemente implicadas durante o processo de transformação maligna do MM.

Gene NF2

Presente no cromossomo 22q12, o gene *NF2* codifica uma proteína com uma sequência de 595 aminoácidos, denominada merlin, a qual atua de forma importante na regulação *upstream* da cascata da via bioquímica Hippo, a qual será explicada posteriormente. Em meados da década de 1990 foi inicialmente relatada a inativação desse gene em cerca de 40% dos MM.⁽³⁹⁾ De fato, estudos posteriores demonstraram a importância da inativação desse gene no MM.⁽⁴⁰⁾ De forma interessante, recentemente foi relatada a ausência de mutações no *NF2* no câncer de pulmão de não pequenas células, enquanto foram encontradas mutações em 38% dos casos de MPM, demonstrando assim uma possível abordagem de distinção e diagnóstico entre ambos os tipos de câncer.⁽⁴¹⁾ Diante disso, mutações e/ou

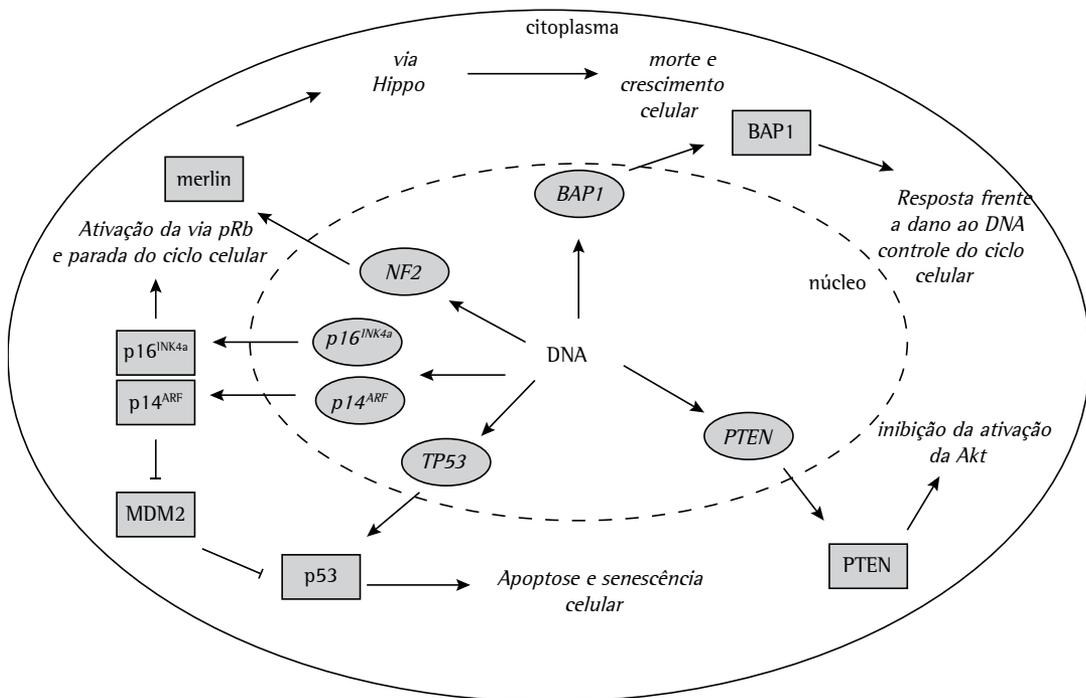


Figura 1 – Envolvimento dos genes e suas respectivas proteínas no desenvolvimento do mesotelioma maligno. As proteínas p16^{INK4a} e p14^{ARF} atuam na ativação da via da proteína do retinoblastoma (pRb) e modulação da p53, respectivamente. O *NF2* codifica a proteína merlin, a qual atua com um regulador upstream da via bioquímica Hippo. *BAP1* codifica a proteína *BRCA1 associated protein-1* (BAP1 proteína-1 associada a BRCA), que é responsável na resposta frente a danos ao DNA e também no ciclo celular. *PTEN* codifica a proteína *phosphatase and tensin homolog* (PTEN, homólogo de tensina e fosfatase), a qual é uma importante reguladora negativa da via PI3K/Akt. A p53 atua de forma chave no controle da apoptose e senescência celular.

alterações no *NF2* são de importante valor para o desenvolvimento do MM, sendo considerada, até o presente momento, a segunda alteração mais frequente nesse câncer.

Gene *BAP1*

O gene *BAP1* é um supressor de tumor localizado no cromossomo 3p21.3 e codifica a proteína *BRCA1 associated protein-1* (BAP1 proteína-1 associada a BRCA), a qual possui um importante papel na via ubiquitina-proteassoma na desubiquitinação das histonas, na regulação da progressão do ciclo celular, na modulação da cromatina, na transcrição gênica e no reparo de DNA.⁽⁴²⁾

Recentemente, mutações germinativas no *BAP1* foram detectadas em famílias com elevados índices de incidência de MM, caracterizando assim uma síndrome que predispõe ao desenvolvimento de MM, melanoma da úvea e possivelmente outros tipos de câncer.^(19,42,43) Além dessas mutações germinativas, mutações somáticas também foram identificadas em aproximadamente 20% dos MM.^(44,45) Estudos^(19,42,43) sobre o efeito da mutação germinativa no desenvolvimento do câncer trouxeram um grande avanço, pois frequentemente o câncer é associado ao efeito da mutação somática relacionada ou não a fatores externos, tais como amianto, cigarro e radiação, entre outros. Diante disso, é de suma importância melhor compreender quais genes e por quais mecanismos as mutações germinativas atuam no desenvolvimento do MM, pois pessoas que possuem tais suscetibilidades genéticas devem evitar ao máximo a exposição aos fatores condicionantes desse câncer. Para tanto, são necessárias técnicas capazes de detectar essas mutações na população de forma acessível e reprodutível, pois até o momento tal monitoramento é realizado em pequena escala e em estudos científicos. O diagnóstico precoce em indivíduos suspeitos com síndrome *BAP1* é fundamental para prevenir o surgimento de doenças associadas com as mutações desse gene. Dessa forma, torna-se necessária uma abordagem multidisciplinar que envolva médicos de família, patologistas e geneticistas, a fim de detectar, acompanhar, aconselhar e tratar indivíduos e famílias acometidos por essa síndrome. São necessários o conhecimento e o treinamento dos profissionais de saúde, em especial os médicos, em relação aos sinais clínicos dessa síndrome, a qual, se não diagnosticada precocemente, pode trazer danos catastróficos ao paciente.⁽⁴²⁾

Gene *TP53*

Conhecida como a guardiã do DNA, a proteína p53 é codificada pelo gene *TP53*. A p53 atua em diversas funções celulares de suma importância para um controle celular orquestrado. Sabe-se também que o *TP53* apresenta mutações em aproximadamente 50% em todos os tipos de câncer, e, na maioria dos demais casos, o *TP53* está inativado devido a mutações em outros genes e/ou a proteínas virais.^(46,47)

Do ponto de vista mecanístico, vários grupos de pesquisa têm focado em melhor compreender os diversos mecanismos de controle das funções celulares da p53. Na década de 1990, as primeiras pistas foram descobertas sobre a ação da p53 na mediação da apoptose.⁽⁴⁸⁾ Recentemente, um novo mecanismo de ação da p53 foi identificado, e acredita-se ser este um dos principais mecanismos utilizados para o combate do processo de transformação maligna, a senescência celular induzida.⁽⁴⁹⁾ Todavia, o papel da p53 em MM ainda não está bem definido, devido ao fato intrigante de que o MM, na grande maioria dos casos, não neutraliza a ação dessa proteína de forma direta, ou seja, através de mutações do *TP53*. Diante disso, estudos demonstram que o *TP53* está presente em seu estado natural, ou seja, sem mutações.^(50,51) Uma ressalva deve ser feita, pois o fato de um gene não apresentar mutação não necessariamente implica que o mesmo está funcionando, pois há diversos mecanismos de regulação gênica, como metilação de DNA (regulação epigenética) e RNA de interferência (regulação pós-transcricional), que podem conferir inativação gênica.⁽⁵²⁾

Também é possível especular que mutações em outros genes, como as citadas acima, são capazes de levar a transformação maligna no MM, havendo assim reduzida pressão seletiva para a inativação do *TP53*. Até mesmo é plausível supor que o desenvolvimento maligno do MM acontece por vias independentes da ação da p53. Assim, ainda há muito a se investigar e compreender os mecanismos que levam a manutenção do estado selvagem do gene *TP53* no MM. Portanto, até o presente momento, mutações e/ou alterações no *TP53* não parecem ser fundamentais para o desenvolvimento e a progressão do MM.^(53, 54)

Gene *PTEN*

Inicialmente descoberto em 1997 por dois grupos independentes,^(55,56) o gene *PTEN* é

conhecido por ter uma frequente deleção no cromossomo 10. Mutações monoalélicas são comuns em diversos tipos de câncer; entretanto, mutações homozigóticas do *PTEN* são frequentemente encontradas em cânceres avançados, tais como no câncer de endométrio e glioblastoma.⁽⁵⁷⁾ De forma interessante, o *PTEN* é fortemente regulado por diversos processos de regulação gênica em vários níveis, tais como RNA de interferência, metilação, acetilação, oxidação e ubiquitinação. Portanto, é de vital importância ter em mente que a análise do status do gene, ou seja, seus níveis de mutação, é de fato importante, mas não deve ser utilizada exclusivamente como parâmetro de predição de ativação e função gênica. A análise dos níveis de expressão proteica também é necessária para conferir a suscetibilidade para o desenvolvimento do câncer, como é o caso intrigante do *PTEN*.^(52,58)

A atividade da proteína *phosphatase and tensin homolog* (PTEN, homólogo de tensina e fosfatase) decorre da capacidade de antagonizar a via de sinalização da via do *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K, fosfatidilinositol-3-quinase) mediante a desfosforilação do *phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate* (PIP3, fosfatidilinositol trifosfato) a *phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate* (PIP2, fosfatidilinositol bifosfato). Sabe-se que o PIP3 é um segundo mensageiro responsável pela ativação de Akt (ou PKB), a qual, por sua vez, envia sinais necessários para o crescimento, a sobrevivência e a proliferação celular. De fato, vários tipos de câncer apresentam superexpressão nessa via bioquímica, resultando assim em crescimento celular descontrolado. A perda da atividade da PTEN resulta em acumulação de PIP3 e consequente superativação da Akt, sendo então comumente utilizada em processos malignos.⁽⁵⁹⁾ Além das atividades citoplasmáticas, a PTEN possui atividades nucleares importantes para o controle do ciclo celular e estabilidade genômica.^(59,60)

De forma interessante, a PTEN é capaz de regular os níveis de p53 de forma independente de sua atividade como fosfatase, através da manutenção da acetilação da p53 (Figura 2).⁽⁶¹⁾ Ademais, a PTEN inibe a fosforilação do MDM2, a qual é necessária para a migração nuclear e a consequente degradação da p53. Logo, a PTEN é capaz de proteger a p53 da degradação do MDM2.^(62,63)

Recentemente, um novo mecanismo foi identificado em câncer de próstata, no qual a

deleção completa de *PTEN* associada com *TP53* sem mutação levou de forma surpreendente a uma forte senescência celular induzida, resultando na parada do crescimento celular maligno. Todavia, a deleção completa de *PTEN* associada com *TP53* com mutação foi associada a uma forma mais grave de câncer de próstata. Diante disso, é plausível especular o motivo pelo qual a deleção completa (homozigótica) de *PTEN* é restrita aos cânceres avançados.⁽⁵²⁾

Em MM, o papel desse gene ainda é controverso, pois de fato sabe-se que a via bioquímica da PI3K/Akt apresenta superexpressão; no entanto, ainda é amplamente debatido se essa superexpressão é decorrente da ausência ou da inativação do *PTEN*, bem como o seu papel no desenvolvimento do MM.⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾

Metilação de DNA e microRNA

Estudos recentes apontam os parâmetros de metilação de DNA e microRNA como fortes fatores que auxiliam no desenvolvimento do câncer e como ferramentas a serem exploradas no tratamento e diagnóstico do mesmo. Em MM, a análise epigenética do perfil de metilação de vários genes foi capaz de distinguir entre tecidos normais e malignos, fato que é de grande importância devido à dificuldade da distinção entre os mesmos,⁽⁶⁸⁾ além de poder se tornar uma ferramenta formidável para o diagnóstico de MM.⁽⁶⁹⁾

Estudos de microRNA têm demonstrado resultados interessantes. Os microRNAs são capazes de regular e modular a expressão gênica, sendo a expressão desses bastante alterada no câncer.⁽⁷⁰⁾ De fato, foram demonstradas diferenças entre a expressão dos microRNAs entre tecidos normais e malignos, além de perfis de expressão específicos de microRNAs em cada tipo histológico de MM.⁽⁷¹⁾ Ademais, intensas pesquisas têm sido desenvolvidas, sendo proposto o uso desses em MM como ferramenta de diagnóstico,⁽⁷¹⁾ marcadores de prognóstico⁽⁷²⁾ e um possível tratamento para o MM.⁽⁷³⁾ Portanto, o futuro parece promissor para esses dois parâmetros e para seus benefícios em potencial no diagnóstico e tratamento do MM.

Vias bioquímicas envolvidas no desenvolvimento do MM

Descrevemos brevemente as vias bioquímicas mais utilizadas no MM durante o processo de transformação maligna, as quais estão resumidas

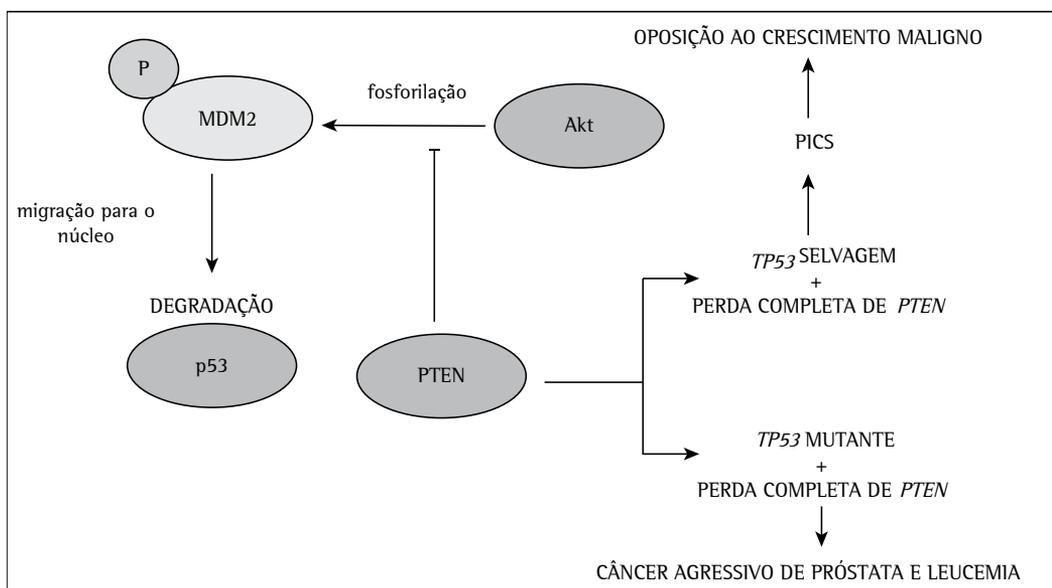


Figura 2 – A proteína *phosphatase and tensin homolog* (PTEN, homólogo de tensina e fosfatase) protege a p53 da degradação mediante a inibição da migração da proteína murino duplo minuto 2 (MDM2) para o núcleo. Existe um mecanismo *cross-talk* entre PTEN e p53. Quando ocorre a completa perda de *PTEN* associada a um *TP53* selvagem resulta em um mecanismo de senescência denominado *PTEN loss induced cellular senescence* (PICS, senescência celular induzido por perda do *PTEN*), o qual é um importante mecanismo de oposição ao crescimento maligno. A perda de *PTEN* em um contexto celular com um *TP53* mutante tem como consequência um câncer mais agressivo de próstata e leucemia, sendo ambos os mecanismos até o momento demonstrados em animais.

na Figura 3. Conforme dito anteriormente, aos leitores que desejarem uma leitura mais profunda do ponto de vista mecanístico das vias envolvidas no MM recomendamos a leitura de artigos de revisão publicados recentemente pelo nosso grupo.^(21,34)

Receptores tirosina quinase

Os receptores tirosina quinase compreendem uma grande família de receptores que regulam o ciclo celular e estão frequentemente ativados no MM.⁽⁷⁴⁾ Dentre esses, o EGFR foi detectado em 44% dos MPMs.⁽⁷⁵⁾ O VEGF também é expresso por esse câncer e está relacionado com uma redução na sobrevivência do paciente.⁽⁷⁶⁾ Além desses, o *insulin-like growth factor* (fator de crescimento semelhante à insulina) e seu respectivo receptor estão ativos nesse câncer.⁽⁷⁷⁾

A ativação desses receptores tem como consequência a ativação de cascatas bioquímicas que levam à transdução de sinais anormais de crescimento celular, principalmente pelas vias das Ras/MAPK^(78,79) e PI3K/Akt⁽⁸⁰⁾ em MM.

PI3K/Akt/mTOR

A via do PI3K regula diversos processos vitais para a célula, como a sobrevivência, o metabolismo e a proliferação, entre outros. O PIP3 é um

dos principais produtos dessa via, o qual atua como um segundo mensageiro essencial para a translocação da Akt para a membrana, onde essa é fosforilada. A proteína Akt em sua forma fosforilada é responsável pelo envio de sinais bioquímicos responsáveis pela proliferação celular e resistência à apoptose.⁽⁶⁴⁾ O gene *PIK3CA* codifica a unidade catalítica p110 α , a qual também é conhecida por sua habilidade de ativar a via do PI3K mediante a conversão de PIP2 em PIP3.⁽⁸¹⁾ Sabe-se que a Akt é fosforilada pelo *mammalian target of rapamycin* (mTOR, alvo da rapamicina em mamíferos), sendo que o complexo mTOR possui um importante papel no balanço energético e no crescimento, tornando-se assim um alvo terapêutico de interesse no MM.⁽⁸²⁾

No MM, essa via apresenta de fato superexpressão,^(64,80,83) tornando-se então uma ótima via terapêutica mediante a inibição da atividade de componentes dessa via, como PI3K e mTOR.⁽⁸⁴⁾ Entretanto, a aplicabilidade desses fármacos na clínica médica tem se provado frustrante.⁽⁸⁵⁾

Recentemente, em um elegante estudo,⁽⁸⁶⁾ foi demonstrado que a ativação do *colony-stimulating factor 1 receptor* (CSF1R, fator receptor estimulador de colônia de macrófagos) é capaz de gerar

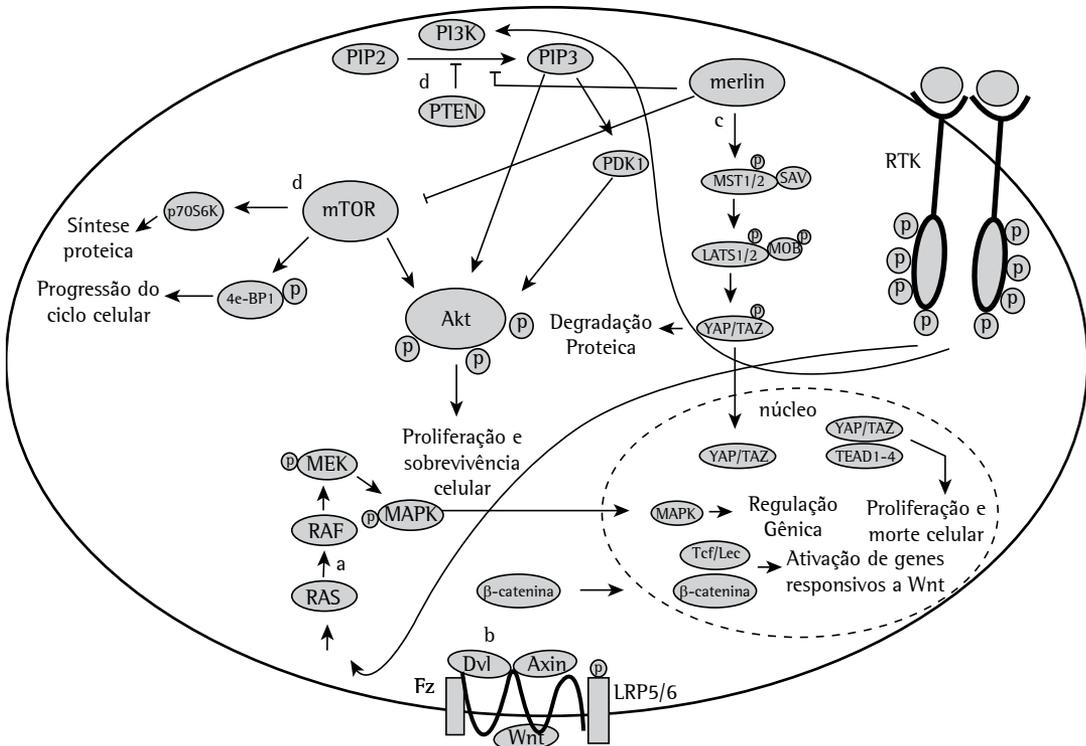


Figura 3 – Vias bioquímicas mais comumente alteradas no mesotelioma maligno. Em a, os receptores tirosina quinase são frequentemente ativados no mesotelioma maligno, gerando assim um aumento das vias bioquímicas Ras e PI3K. A via Ras ativa a Raf, a qual causa fosforilação de *mitogen-activated protein kinase kinase* (MEK, quinase de proteína quinase ativada por mitógeno) que, por sua vez, causa a fosforilação de *mitogen-activated protein kinase* (MAPK, proteína quinase ativada por mitógeno), que migra para o núcleo, regulando assim a expressão gênica. Em b, a via Wnt controla diversos processos celulares, sendo que, na presença de um ligante Wnt, um complexo que envolve as proteínas *disheveled homolog* (Dvl), Axin, *frizzled* (Fz) e *low-density lipoprotein receptor-related* (LRP5/6), receptor relacionado a lipoproteína de baixa densidade), leva a inibição da fosforilação da β-catenina e de sua degradação. Dessa forma, a β-catenina migra para o núcleo, onde interage com o complexo Tcf/Lef, levando assim a ativação de genes responsáveis. Em c, a proteína merlin é codificada pelo *NF2* e inibe a via PI3K e mTOR, atuando como um regulador *upstream* da via Hippo. Através de um estímulo, uma cascata bioquímica é iniciada, onde *macrophage stimulating 1/2* (MST1/2, estimuladora de macrófago 1/2) causa a fosforilação de *salvador homolog 1* (SAV1, homólogo salvador), *large tumor suppressor 1/2* (LATS1/2, supressor de tumor grande) e *Mps one binder kinase 1* (MOB1, um ligante Mps quinase 1). O complexo MST1/2 e SAV1 causam a fosforilação de LATS1/2; já o complexo formado por LATS1/2 e MOB1 interage diretamente e causa a fosforilação de YAP/TAZ, sendo que esse último, quando fosforilado, leva a degradação proteica, enquanto em sua forma desfosforilada, entra no núcleo e se liga aos fatores de transcrição TEAD1-4 a fim de regular genes envolvidos na proliferação e morte celular. Em d, a via PI3K/Akt/mTOR é ativada mediante a conversão de *phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate* (PIP3, fosfatidilinositol trifosfato) em *phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate* (PIP2, fosfatidilinositol bifosfato), sendo que PTEN atua como um antagonista dessa ativação. PIP3, *pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 1* (PDK1, quinase piruvato desidrogenase, isoenzima 1) e *mammalian target of rapamycin* (mTOR, alvo da rapamicina em mamíferos) causam a fosforilação da proteína quinase B (Akt), a qual, então ativada, atua em processos-chave na proliferação, sobrevivência e motilidade celular.

clonogenicidade e resistência em células mesoteliais não transformadas. Ademais, foi demonstrado que em culturas primárias e em linhagens celulares de MPM existem subpopulações de células que expressam CSF1R, o qual é responsável pela resistência ao pemetrexede mediante a sinalização pela Akt e β-catenina. Outro achado interessante daquele estudo é que essa subpopulação de células representa menos do que 10% do número total de células em cultura, sendo essa pequena fração responsável pela resistência ao pemetrexede em linhagens celulares

e culturas primárias, demonstrando assim um importante papel do CSF1R na sobrevivência de células que não expressam tal fator.⁽⁸⁶⁾ Portanto, devido à grande influência do CSF1R na sobrevivência celular, é de fato atrativa e promissora a inibição farmacológica em humanos desse fator, visto que há uma maior expressão do CSF1R no MM em comparação ao tecido normal, a fim de vencer a grande resistência à quimioterapia observada no MM e aumentar assim o tão limitado arsenal terapêutico contra esse câncer.⁽⁸⁶⁾

Ras/MAPK

A via Ras/MAPK compreende diversos componentes, como receptores de superfície e fatores de transcrição, os quais regulam a expressão gênica. Essa via é uma das que apresentam mais frequentemente desregulação no câncer em linhas gerais e controla processos vitais da célula, como a proliferação, o crescimento e a senescência, além de regular a apoptose através da interação com várias proteínas da família *B-cell lymphoma* (Bcl, linfoma de células B).⁽⁸⁷⁾ Os principais constituintes dessa via são Ras, Raf, MEK e MAPK, os quais estão suscetíveis a mutações e/ou alterações e conseqüentemente favorecem o processo de transformação maligna. De fato, devido à importância dessa via, vários fármacos foram e estão em desenvolvimento e alguns desses estão em fase de ensaio clínico.⁽⁸⁸⁾

Estudos demonstram que há um aumento da expressão de MAPK no MM em comparação ao tecido pulmonar normal,⁽⁸⁹⁾ além de ativação prolongada da MAPK após a exposição ao amianto,⁽⁷⁸⁾ demonstrando assim que essa via é de interesse no crescimento do MM e que sua inibição pode trazer resultados interessantes no tratamento do MM.

Família de proteínas Bcl e apoptose

Responsáveis pelo controle da apoptose, a família de proteínas Bcl é dividida em duas classes principais: proapoptóticas e antiapoptóticas.⁽⁹⁰⁾ O MM, assim como os demais tipos de câncer, apresenta resistência a apoptose, dificultando assim a destruição das células malignas pela quimioterapia tradicional.⁽⁹¹⁾ De fato, o MM expressa diversos membros antiapoptóticos,⁽⁹²⁾ o que reduz a eficiência da quimioterapia tradicional. Fármacos inibidores dos membros da Bcl foram desenvolvidos e demonstraram resultados interessantes, mas sua aplicação clínica até o presente momento é ainda desconhecida.⁽⁹³⁾

Hippo

A via Hippo controla a proliferação, o crescimento e a morte celular através de uma complexa cascata de eventos bioquímicos que resulta em regulação gênica.⁽⁹⁴⁾ No MM, essa via foi identificada mediante a perda da expressão do gene *LATS2*, além da expressão do oncogene *YAP* e de um regulador *upstream* dessa via, como merlin, que é codificada pelo gene *NF2*.⁽⁹⁵⁾ Diante disso, essa via bioquímica é utilizada pelo processo

de transformação maligna do MM. Todavia, mais estudos são necessários para se compreender por quais mecanismos o MM utiliza essa via para seu benefício.

Wnt

A via Wnt regula processos celulares de importância, como a proliferação, a polaridade e a morte celular durante o desenvolvimento embrionário e no processo de progressão tumoral.⁽⁹⁶⁾ Em linhas gerais, a ativação dessa via ocorre por duas formas: alteração do processo de transcrição, denominada de ativação canônica, ou mediante ativação de processos não transcripcionais, denominada de ativação não canônica.

Sabe-se também que a β -catenina é o principal agente transcrricional dessa via, atuando no núcleo e formando um complexo molecular que leva a ativação de genes específicos.⁽⁹⁷⁾ No MM, essa via foi demonstrada estar alterada,^(98,99) bem como foi implicada na diminuição da sobrevivência de pacientes.⁽¹⁰⁰⁾

Relevância dos processos de sinalização alterados no câncer

Diante do que foi dito acima, podemos dizer com clareza que compreender o complexo e enigmático processo bioquímico e molecular que ocorre durante o processo de desenvolvimento maligno é de suma importância para o desenvolvimento de novos fármacos e terapias. A busca pelo conhecimento de como a célula maligna consegue subverter a maquinaria celular e todos os sistemas de controle do ciclo celular tem se tornado exaustiva; entretanto, através dessa, benefícios têm sido alcançados, os quais resultam em novas terapias e fármacos que aumentam as chances de sobrevivência de um paciente acometido pelo câncer.

Individualização: o futuro do tratamento do câncer

De fato, o conhecimento profundo de como o câncer utiliza a maquinaria celular para dirigir seu crescimento é de suma importância, pois cada câncer, como dito anteriormente, utiliza genes e vias distintas, gerando assim “padrões” de ativação e inativação.⁽¹⁰¹⁾ Esses “padrões” podem nos fornecer pistas importantes para o desenvolvimento de terapias e fármacos específicos para o câncer.

Conhecer com profundidade os processos moleculares que ocorrem em um determinado paciente é o ramo da medicina personalizada, a qual busca tratar cada doença, em nosso caso o câncer, de forma individual devido à grande variabilidade dos processos fisiológicos, trazendo assim uma possibilidade de melhora no tratamento e prognóstico. Todavia, tal abordagem ainda se encontra em seus primeiros passos, mas acreditamos que no futuro tal abordagem possa ser utilizada na clínica.⁽¹⁰²⁾

Já é conhecida, e em alguns casos recomendada, a análise do perfil de determinadas enzimas em pacientes que recebem certos medicamentos que são metabolizados por enzimas específicas. Tais enzimas sofrem variações de diversos fatores genéticos, os quais culminam com alterações no perfil farmacocinético e farmacodinâmico dos fármacos, resultando assim em falha terapêutica e/ou aumento dos efeitos adversos.⁽¹⁰³⁾

O mesmo se aplica ao câncer, pois o câncer tem sido tratado como uma doença de massa, enquanto, na verdade, deveria ser tratado de forma personalizada. Logo, conhecer os receptores e as vias que estão sendo expressos pelo o câncer em particular é fundamental durante a escolha de fármacos específicos para aquele cenário celular e, portanto, através da análise desses fatores, ou seja, quais vias e receptores estão sendo expressos ou não, podemos então propor a utilização de fármacos específicos para que atuem nos alvos utilizados pelo câncer. Dessa forma, tal abordagem traz um grande benefício durante o tratamento, além de aumentar as chances de sobrevivência do paciente. Portanto, com os grandes avanços tecnológicos e no conhecimento referente ao processo de transformação maligna, acreditamos cada dia mais que se aproxima o tempo de uma medicina personalizada, baseada e norteadas nos processos celulares desregulados que ocorrem no paciente, propondo e utilizando assim, ferramentas terapêuticas específicas e obviamente aumentando as chances de combate do câncer.

Considerações finais e perspectivas

Tendo o que foi dito acima em mente, o objetivo motivador principal do presente estudo foi a carência de revisões da literatura referente aos processos genéticos e bioquímicos utilizados no MM publicados na língua portuguesa. De fato, esse câncer não é amplamente pesquisado no Brasil, havendo poucos grupos nesse país que

se dedicam ao estudo epidemiológico do MM. Associado a isso, há poucas fontes de referência sobre a incidência e o perfil desse câncer na população brasileira, além da ausência de um número fidedigno quanto a incidência e prevalência de casos de MM no Brasil.

Como citado anteriormente, nosso grupo tem se empenhado em melhor compreender os processos de sinalização celular que contribuem para o processo de tumorigênese do MM. Contudo, a ausência de trabalhos escritos em português disponíveis para todos os brasileiros sobre esse tema nos incentivou a escrever o presente estudo, no qual tentamos trazer uma visão panorâmica dos eventos genéticos e bioquímicos mais comumente utilizados durante o processo de transformação maligna do MM. Entretanto, não foi nosso objetivo, como citado anteriormente, revisar profundamente essas vias, mas sim fornecer uma visão geral dos processos de sinalização celulares que ocorrem no MM. Diante disso, podemos concluir que o MM é um câncer extremamente agressivo, com elevado período de latência e com baixíssimas taxas de sobrevivência. No mundo inteiro, grande esforços têm sido executados a fim de melhor compreender o processo de tumorigênese do MM para propor e desenvolver alternativas no combate e tratamento desse câncer tão agressivo. Além disso, deve ser ressaltado que não foi do escopo do presente estudo analisar os fatores associados com o MM, tais como amianto, erionita e vírus símio 40.

Demonstramos que o MM apresenta vários genes que comumente apresentam-se com mutações, tais como *p16^{INK4a}*, *p14^{ARF}*, *NF2* e *BAP1*, cujas mutações apresentam-se comumente de forma somática. Vimos também que mutações germinativas do *BAP1* foram recentemente identificadas, conferindo suscetibilidade ao desenvolvimento de MM e a outros tipos de câncer. Por fim, vimos também que o *TP53* e *PTEN*, apesar de serem genes de grande importância em outros tipos de câncer, carecem de estudos mais aprofundados quanto a seus respectivos papéis no MM. Além desses genes, as vias PI3K/Akt/mTOR, Ras/MAPK, Bcl, Hippo e Wnt e seus respectivos membros apresentam-se como as mais alteradas no MM, sendo que diversos esforços e estudos têm focado na modulação dessas vias para levar de forma segura e eficaz a uma redução no processo de crescimento maligno do MM, inicialmente a partir de estudos *in vitro*,

seguido de estudos em animais e finalmente em ensaios clínicos.

É claro que mais estudos são necessários a fim de melhor conhecer e caracterizar as vias e genes atuantes no processo de tumorigênese do MM, os quais infelizmente não têm sido alvo dos esforços científicos brasileiros. Tais esforços são necessários, bem como são urgentes um maior número de estudos epidemiológicos que visem analisar o perfil da incidência do MM na população brasileira, traçando assim um perfil realista e fidedigno desse câncer em nosso país.

Agradecimentos

Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) os financiamentos fornecidos ao Laboratório de Hipertensão da Universidade Federal de Ouro Preto (APQ 2112-10 e APQ 00793-13). Agradecemos também aos revisores anônimos do *Jornal Brasileiro de Pneumologia* as sugestões e críticas e a Thiago Guimarães Teixeira, discente do curso de Medicina na Universidade Federal de Ouro Preto, as valiosas sugestões e ideias propostas.

Referências

1. Yang H, Testa JR, Carbone M. Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis. *Curr Treat Options Oncol.* 2008;9(2-3):147-57. <http://dx.doi.org/10.1007/s11864-008-0067-z>
2. Carbone M, Ly BH, Dodson RF, Pagano I, Morris PT, Dogan UA, et al. Malignant mesothelioma: facts, myths, and hypotheses. *J Cell Physiol.* 2012;227(1):44-58 <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.22724>
3. Becklake MR, Bagatin E, Neder JA. Asbestos-related diseases of the lungs and pleura: uses, trends and management over the last century. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(4):356-69.
4. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):6881-9. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.20005.14.589>
5. Brida A, Padoan I, Mencarelli R, Frego M. Peritoneal mesothelioma: a review. *MedGenMed.* 2007;9(2):32.
6. Miura JT, Johnston FM, Gambin TC, Turaga KK. Current Trends in the Management of Malignant Peritoneal Mesothelioma. *Ann Surg Oncol.* 2014 May 20. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-014-3803-6>
7. Tan C, Treasure T. Mesothelioma: time to take stock. *J R Soc Med.* 2005;98(10):455-8. <http://dx.doi.org/10.1258/jrsm.98.10.455>
8. van Zandwijk N, Clarke C, Henderson D, Musk AW, Fong K, Nowak A, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis.* 2013;5(6):E254-307
9. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwisle J, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):763-72. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70149-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70149-8)
10. Opitz I. Management of malignant pleural mesothelioma-The European experience. *J Thorac Dis.* 2014;6(Suppl 2):S238-52.
11. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaulk E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003;21(14):2636-44. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.11.136>
12. Favoni RE, Daga A, Malatesta P, Florio T. Preclinical studies identify novel targeted pharmacological strategies for treatment of human malignant pleural mesothelioma. *Br J Pharmacol.* 2012;166(2):532-53. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01873.x>
13. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med.* 1960;17:260-71.
14. Yang H, Bocchetta M, Kroczyńska B, Elmishad AG, Chen Y, Liu Z, et al. TNF-alpha inhibits asbestos-induced cytotoxicity via a NF-kappaB-dependent pathway, a possible mechanism for asbestos-induced oncogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(27):10397-402. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0604008103>
15. Carbone M, Yang H. Molecular pathways: targeting mechanisms of asbestos and erionite carcinogenesis in mesothelioma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(3):598-604. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2259>
16. Xu A, Zhou H, Yu DZ, Hei TK. Mechanisms of the genotoxicity of crocidolite asbestos in mammalian cells: implication from mutation patterns induced by reactive oxygen species. *Environ Health Perspect.* 2002;110(10):1003-8. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.021101003>
17. Barlow CA, Lievens L, Gross S, Ronk CJ, Paustenbach DJ. The role of genotoxicity in asbestos-induced mesothelioma: an explanation for the differences in carcinogenic potential among fiber types. *Inhal Toxicol.* 2013;25(9):553-67 <http://dx.doi.org/10.3109/08958378.2013.807321>
18. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, metals, fibres, and dusts. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2012;100(Pt C):11-465.
19. Carbone M, Ferris LK, Baumann F, Napolitano A, Lum CA, Flores EG, et al. BAP1 cancer syndrome: malignant mesothelioma, uveal and cutaneous melanoma, and MIBAITs. *J Transl Med.* 2012;10:179. <http://dx.doi.org/10.1186/1479-5876-10-179>
20. Carbone M, Baris YI, Bertino P, Brass B, Comertpay S, Dogan AU, et al. Erionite exposure in North Dakota and Turkish villages with mesothelioma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(33):13618-23. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1105887108>
21. de Assis LV, Locatelli J, Isoldi MC. The role of key genes and pathways involved in the tumorigenesis of Malignant Mesothelioma. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1845(2):232-47.

22. Centers for Disease Control and Prevention. The national Institute for Occupational Safety and Health [homepage on the Internet]. Atlanta: CDC; [updated 2013 Mar 28; cited 2014 Feb 20]. Malignant Mesothelioma: Mortality; [about 2 screens]. Available from: <http://www2a.cdc.gov/drds/worldreportdata/FigureTableDetails.asp?FigureTableID=2592&GroupRefNumber=T07-01>
23. Pedra F, Tambellini AT, Pereira Bde B, da Costa AC, de Castro HA. Mesothelioma mortality in Brazil, 1980-2003. *Int J Occup Environ Health*. 2008;14(3):170-5. <http://dx.doi.org/10.1179/oeh.2008.14.3.170>
24. Cancer Research UK [homepage on the Internet]. London: the Institution; [updated 2013 Sep 17; cited 2014 Feb 20]. Mesothelioma incidence statistics; [about 15 screens]. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/Mesothelioma/incidence/>
25. Capelozzi VL, Saldiva PH. Histopathological diagnosis of pneumoconiosis [Article in Portuguese]. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Suppl 2:S99-112. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006000800015>
26. Terra-Filho M, Kavakama J, Bagatin E, Capelozzi VL, Nery LE, Tavares R. Identification of rounded atelectasis in workers exposed to asbestos by contrast helical computed tomography. *Braz J Med Biol Res*. 2003;36(10):1341-7 <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2003001000010>
27. Motta AB, Pinheiro G, Antonângelo L, Parra ER, Monteiro MM, Pereira JC, et al. Morphological aspects as prognostic factors in malignant mesothelioma: a study of 58 cases. *J Bras Pneumol*. 2006;32(4):322-32. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006001100011>
28. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos [homepage on the Internet]. Brasília: a Presidência; [cited 2014 Aug 03]. Lei no 9.055, de 1 de Junho de 1995. Disciplina a extração, industrialização, utilização, comercialização e transporte do asbesto/amianto e dos produtos que o contenham, bem como das fibras naturais e artificiais, de qualquer origem, utilizadas para o mesmo fim e dá outras providências [about 3 screens]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9055.htm.
29. de Capitani EM, Metze K, Frazato Júnior C, Altemani AM, Zambom L, Toro IF, et al. Malignant mesothelioma of the pleura with etiological association to asbestos: report of 3 clinical cases [Article in Portuguese]. *Rev Assoc Med Bras*. 1997;43(3):265-72.
30. Almeida DB, Freitas DM, Nogueira JA, Araújo IB. Well-differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum: case report and literature review [Article in Portuguese]. *J Bras Patol Med Lab*. 2005;41(1):37-41. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442005000100009>
31. Wunsch-Filho V, Moncau JE, Mirabelli D, Boffetta P. Occupational risk factors of lung cancer in São Paulo, Brazil. *Scand J Work Environ Health*. 1998;24(2):118-24. <http://dx.doi.org/10.5271/sjweh.288>
32. Bagatin E, Neder JA, Nery LE, Terra-Filho M, Kavakama J, Castelo A, et al. Non-malignant consequences of decreasing asbestos exposure in the Brazil chrysotile mines and mills. *Occup Environ Med*. 2005;62(6):381-9. <http://dx.doi.org/10.1136/oem.2004.016188>
33. Pinheiro GA, Antão VC, Monteiro MM, Capelozzi VL, Terra-Filho M. Mortality from pleural mesothelioma in Rio de Janeiro, Brazil, 1979-2000: estimation from death certificates, hospital records, and histopathologic assessments. *Int J Occup Environ Health*. 2003;9(2):147-52. <http://dx.doi.org/10.1179/oeh.2003.9.2.147>
34. de Assis LV, Isoldi MC. The function, mechanisms, and role of the genes PTEN and TP53 and the effects of asbestos in the development of malignant mesothelioma: a review focused on the genes' molecular mechanisms. *Tumour Biol*. 2014;35(2):889-901. <http://dx.doi.org/10.1007/s13277-013-1210-4>
35. Ruas M, Peters G. The p16INK4a/CDKN2A tumor suppressor and its relatives. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1378(2):F115-77.
36. Tochigi N, Attanoos R, Chirieac LR, Allen TC, Cagle PT, Dacic S. p16 Deletion in sarcomatoid tumors of the lung and pleura. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(5):632-6 <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2012-0108-OA>
37. Takeda M, Kasai T, Enomoto Y, Takano M, Morita K, Kadota E, et al. Genomic gains and losses in malignant mesothelioma demonstrated by FISH analysis of paraffin-embedded tissues. *J Clin Pathol*. 2012;65(1):77-82. <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2011-200208>
38. Taniguchi T, Karnan S, Fukui T, Yokoyama T, Tagawa H, Yokoi K, et al. Genomic profiling of malignant pleural mesothelioma with array-based comparative genomic hybridization shows frequent non-random chromosomal alteration regions including JUN amplification on 1p32. *Cancer Sci*. 2007;98(3):438-46. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1349-7006.2006.00386.x>
39. Bianchi AB, Mitsunaga SI, Cheng JQ, Klein WM, Jhanwar SC, Seizinger B, et al. High frequency of inactivating mutations in the neurofibromatosis type 2 gene (NF2) in primary malignant mesotheliomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(24):10854-8. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.92.24.10854>
40. Cheng JQ, Lee WC, Klein MA, Cheng GZ, Jhanwar SC, Testa JR. Frequent mutations of NF2 and allelic loss from chromosome band 22q12 in malignant mesothelioma: evidence for a two-hit mechanism of NF2 inactivation. *Genes Chromosomes Cancer*. 1999;24(3):238-42. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2264\(199903\)24:3<238::AID-GCC9>3.0.CO;2-M](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-2264(199903)24:3<238::AID-GCC9>3.0.CO;2-M)
41. Andujar P, Pairon JC, Renier A, Descatha A, Hysi I, Abd-Alsamad I, et al. Differential mutation profiles and similar intronic TP53 polymorphisms in asbestos-related lung cancer and pleural mesothelioma. *Mutagenesis*. 2013;28(3):323-31. <http://dx.doi.org/10.1093/mutage/get008>
42. Battaglia A. The Importance of Multidisciplinary Approach in Early Detection of BAP1 Tumor Predisposition Syndrome: Clinical Management and Risk Assessment. *Clin Med Insights Oncol*. 2014;8:37-47. <http://dx.doi.org/10.4137/CMO.S15239>
43. Cheung M, Talarchek J, Schindeler K, Saraiva E, Penney LS, Ludman M, et al. Further evidence for germline BAP1 mutations predisposing to melanoma and malignant mesothelioma. *Cancer Genet*. 2013;206(5):206-10 <http://dx.doi.org/10.1016/j.cancergen.2013.05.018>
44. Bott M, Brevet M, Taylor BS, Shimizu S, Ito T, Wang L, et al. The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma. *Nat Genet*. 2011;43(7):668-72. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.855>
45. Zauderer MG, Bott M, McMillan R, Sima CS, Rusch V, Krug LM, et al. Clinical characteristics of patients with malignant pleural mesothelioma harboring somatic BAP1 mutations. *J Thorac Oncol*. 2013;8(11):1430-3. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e31829e7ef9>
46. Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature*. 2000;408(6810):307-10. <http://dx.doi.org/10.1038/35042675>

47. Menendez D, Inga A, Resnick MA. The expanding universe of p53 targets. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(10):724-37. <http://dx.doi.org/10.1038/nrc2730>
48. Yonish-Rouach E, Resnitzky D, Lotem J, Sachs L, Kimchi A, Oren M. Wild-type p53 induces apoptosis of myeloid leukaemic cells that is inhibited by interleukin-6. *Nature*. 1991;352(6333):345-7. <http://dx.doi.org/10.1038/352345a0>
49. Ventura A, Kirsch DG, McLaughlin ME, Tuveson DA, Grimm J, Lintault L, et al. Restoration of p53 function leads to tumour regression in vivo. *Nature*. 2007;445(7128):661-5. <http://dx.doi.org/10.1038/nature05541>
50. Sekido Y. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis*. 2013;34(7):1413-9. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgt166>
51. Murthy SS, Testa JR. Asbestos, chromosomal deletions, and tumor suppressor gene alterations in human malignant mesothelioma. *J Cell Physiol*. 1999;180(2):150-7. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4652\(199908\)180:2<150::AID-JCP2>3.0.CO;2-H](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4652(199908)180:2<150::AID-JCP2>3.0.CO;2-H)
52. Berger AH, Knudson AG, Pandolfi PP. A continuum model for tumour suppression. *Nature*. 2011;476(7359):163-9. <http://dx.doi.org/10.1038/nature10275>
53. Metcalf RA, Welsh JA, Bennett WP, Seddon MB, Lehman TA, Pelin K, et al. p53 and Kirsten-ras mutations in human mesothelioma cell lines. *Cancer Res*. 1992;52(9):2610-5.
54. Kafiri G, Thomas DM, Shepherd NA, Krausz T, Lane DP, Hall PA. p53 expression is common in malignant mesothelioma. *Histopathology*. 1992;21(4):331-4. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.1992.tb00403.x>
55. Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, Yung WK, Lin H, Ligon AH, et al. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat Genet*. 1997;15(4):356-62. <http://dx.doi.org/10.1038/ng0497-356>
56. Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, Bose S, Wang SI, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science*. 1997;275(5308):1943-7. <http://dx.doi.org/10.1126/science.275.5308.1943>
57. Song MS, Salmena L, Pandolfi PP. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(5):283-96.
58. Carracedo A, Alimonti A, Pandolfi PP. PTEN level in tumor suppression: how much is too little? *Cancer Res*. 2011;71(3):629-33. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2488>
59. Salmena L, Carracedo A, Pandolfi PP. Tenets of PTEN tumor suppression. *Cell*. 2008;133(3):403-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2008.04.013>
60. Lindsay Y, McCoull D, Davidson L, Leslie NR, Fairservice A, Gray A, et al. Localization of agonist-sensitive PtdIns(3,4,5)P3 reveals a nuclear pool that is insensitive to PTEN expression. *J Cell Sci*. 2006;119(Pt 24):5160-8. <http://dx.doi.org/10.1242/jcs.000133>
61. Li AG, Piluso LG, Cai X, Wei G, Sellers WR, Liu X. Mechanistic insights into maintenance of high p53 acetylation by PTEN. *Mol Cell*. 2006;23(4):575-87. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2006.06.028>
62. Mayo LD, Donner DB. The PTEN, Mdm2, p53 tumor suppressor-oncoprotein network. *Trends Biochem Sci*. 2002;27(9):462-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0968-0004\(02\)02166-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0968-0004(02)02166-7)
63. Mayo LD, Dixon JE, Durden DL, Tonks NK, Donner DB. PTEN protects p53 from Mdm2 and sensitizes cancer cells to chemotherapy. *J Biol Chem*. 2002;277(7):5484-9. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M108302200>
64. Altomare DA, You H, Xiao GH, Ramos-Nino ME, Skele KL, De Rienzo A, et al. Human and mouse mesotheliomas exhibit elevated AKT/PKB activity, which can be targeted pharmacologically to inhibit tumor cell growth. *Oncogene*. 2005;24(40):6080-9. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1208744>
65. Agarwal V, Campbell A, Beaumont KL, Cawkwell L, Lind MJ. PTEN protein expression in malignant pleural mesothelioma. *Tumour Biol*. 2013;34(2):847-51. <http://dx.doi.org/10.1007/s13277-012-0615-9>
66. Opitz I, Soltermann A, Abaecherli M, Hinterberger M, Probst-Hensch N, Stahel R, et al. PTEN expression is a strong predictor of survival in mesothelioma patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(3):502-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.09.045>
67. Suzuki A, de la Pompa JL, Stambolic V, Elia AJ, Sasaki T, del Barco Barrantes I, et al. High cancer susceptibility and embryonic lethality associated with mutation of the PTEN tumor suppressor gene in mice. *Curr Biol*. 1998;8(21):1169-78. [http://dx.doi.org/10.1016/S0960-9822\(07\)00488-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0960-9822(07)00488-5)
68. Christensen BC, Houseman EA, Godleski JJ, Marsit CJ, Longacker JL, Roelofs CR, et al. Epigenetic profiles distinguish pleural mesothelioma from normal pleura and predict lung asbestos burden and clinical outcome. *Cancer Res*. 2009;69(1):227-34. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2586>
69. Goto Y, Shinjo K, Kondo Y, Shen L, Toyota M, Suzuki H, et al. Epigenetic profiles distinguish malignant pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma. *Cancer Res*. 2009;69(23):9073-82. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1595>
70. Jansson MD, Lund AH. MicroRNA and cancer. *Mol Oncol*. 2012;6(6):590-610. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molonc.2012.09.006>
71. Guled M, Lahti L, Lindholm PM, Salmenkivi K, Bagwan I, Nicholson AG, et al. CDKN2A, NF2, and JUN are dysregulated among other genes by miRNAs in malignant mesothelioma - A miRNA microarray analysis. *Genes Chromosomes Cancer*. 2009;48(7):615-23. <http://dx.doi.org/10.1002/gcc.20669>
72. Busacca S, Germano S, De Cecco L, Rinaldi M, Comoglio F, Favero F, et al. MicroRNA signature of malignant mesothelioma with potential diagnostic and prognostic implications. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010;42(3):312-9. <http://dx.doi.org/10.1165/ajrmb.2009-00600C>
73. Reid G, Pel ME, Kirschner MB, Cheng YY, Mugridge N, Weiss J, et al. Restoring expression of miR-16: a novel approach to therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol*. 2013;24(12):3128-35. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt412>
74. Brevet M, Shimizu S, Bott MJ, Shukla N, Zhou Q, Olshen AB, et al. Coactivation of receptor tyrosine kinases in malignant mesothelioma as a rationale for combination targeted therapy. *J Thorac Oncol*. 2011;6(5):864-74. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e318215a07d>
75. Edwards JG, Swinson DE, Jones JL, Waller DA, O'Byrne KJ. EGFR expression: associations with outcome and clinicopathological variables in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2006;54(3):399-407. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2006.08.012>
76. Demirag F, Unsal E, Yilmaz A, Caglar A. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor, tumor necrosis, and mitotic activity index in malignant pleural mesothelioma. *Chest*. 2005;128(5):3382-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.5.3382>

77. Lee AY, Raz DJ, He B, Jablons DM. Update on the molecular biology of malignant mesothelioma. *Cancer*. 2007;109(8):1454-61. <http://dx.doi.org/10.1002/encr.22552>
78. Zanella CL, Posada J, Tritton TR, Mossman BT. Asbestos causes stimulation of the extracellular signal-regulated kinase 1 mitogen-activated protein kinase cascade after phosphorylation of the epidermal growth factor receptor. *Cancer Res*. 1996;56(23):5334-8.
79. Shukla A, Hillegass JM, MacPherson MB, Beuschel SL, Vacek PM, Butnor KJ, et al. ERK2 is essential for the growth of human epithelioid malignant mesotheliomas. *Int J Cancer*. 2011;129(5):1075-86. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.25763>
80. Ramos-Nino ME, Vianale G, Sabo-Attwood T, Mutti L, Porta C, Heintz N, et al. Human mesothelioma cells exhibit tumor cell-specific differences in phosphatidylinositol 3-kinase/AKT activity that predict the efficacy of Onconase. *Mol Cancer Ther*. 2005;4(5):835-42. <http://dx.doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-04-0243>
81. Chen M, Cassidy A, Gu J, Delclos GL, Zhen F, Yang H, et al. Genetic variations in PI3K-AKT-mTOR pathway and bladder cancer risk. *Carcinogenesis*. 2009;30(12):2047-52. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgp258>
82. Ching CB, Hansel DE. Expanding therapeutic targets in bladder cancer: the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Lab Invest*. 2010;90(10):1406-14. <http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.2010.133>
83. Suzuki Y, Murakami H, Kawaguchi K, Taniguchi T, Fujii M, Shinjo K, et al. Activation of the PI3K-AKT pathway in human malignant mesothelioma cells. *Mol Med Rep*. 2009;2(2):181-8.
84. Kim KU, Wilson SM, Abayasiriwardana KS, Collins R, Fjellbirkeland L, Xu Z, et al. A novel in vitro model of human mesothelioma for studying tumor biology and apoptotic resistance. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005;33(6):541-8. <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2004-03550C>
85. van der Heijden MS, Bernards R. Inhibition of the PI3K pathway: hope we can believe in? *Clin Cancer Res*. 2010;16(12):3094-9. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-3004>
86. Cioce M, Canino C, Goparaju C, Yang H, Carbone M, Pass HI. Autocrine CSF-1R signaling drives mesothelioma chemoresistance via AKT activation. *Cell Death Dis*. 2014;5:e1167. <http://dx.doi.org/10.1038/cddis.2014.136>
87. McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, Abrams SL, Wong EW, Chang F, et al. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1773(8):1263-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2006.10.001>
88. Santarpia L, Lippman SM, El-Naggar AK. Targeting the MAPK-RAS-RAF signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 2012;16(1):103-19. <http://dx.doi.org/10.1517/14728222.2011.645805>
89. de Melo M, Gerbase MW, Curran J, Pache JC. Phosphorylated extracellular signal-regulated kinases are significantly increased in malignant mesothelioma. *J Histochem Cytochem*. 2006;54(8):855-61. <http://dx.doi.org/10.1369/jhc.5A6807.2006>
90. Fennell DA. Genetics and molecular biology of mesothelioma. *Recent Results Cancer Res*. 2011;189:149-67. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-10862-4_9
91. Fennell DA, Rudd RM. Defective core-apoptosis signalling in diffuse malignant pleural mesothelioma: opportunities for effective drug development. *Lancet Oncol*. 2004;5(6):354-62. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01492-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01492-5)
92. Soini Y, Kinnula V, Kaarteenaho-Wiik R, Kurttila E, Linnainmaa K, Paakko P. Apoptosis and expression of apoptosis regulating proteins bcl-2, mcl-1, bcl-X, and bax in malignant mesothelioma. *Clin Cancer Res*. 1999;5(11):3508-15.
93. Fesik SW. Promoting apoptosis as a strategy for cancer drug discovery. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(11):876-85. <http://dx.doi.org/10.1038/nrc1736>
94. Yu FX, Guan KL. The Hippo pathway: regulators and regulations. *Genes Dev*. 2013;27(4):355-71. <http://dx.doi.org/10.1101/gad.210773.112>
95. Murakami H, Mizuno T, Taniguchi T, Fujii M, Ishiguro F, Fukui T, et al. LATS2 is a tumor suppressor gene of malignant mesothelioma. *Cancer Res*. 2011;71(3):873-83. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2164>
96. Klaus A, Birchmeier W. Wnt signalling and its impact on development and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(5):387-98. <http://dx.doi.org/10.1038/nrc2389>
97. MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell*. 2009;17(1):9-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.devcel.2009.06.016>
98. Uematsu K, Kanazawa S, You L, He B, Xu Z, Li K, et al. Wnt pathway activation in mesothelioma: evidence of Dishevelled overexpression and transcriptional activity of beta-catenin. *Cancer Res*. 2003;63(15):4547-51.
99. Lee AY, He B, You L, Dadfarmay S, Xu Z, Mazieres J, et al. Expression of the secreted frizzled-related protein gene family is downregulated in human mesothelioma. *Oncogene*. 2004;23(39):6672-6. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1207881>
100. Kobayashi M, Huang CL, Sonobe M, Kikuchi R, Ishikawa M, Kitamura J, et al. Intratumoral Wnt2B expression affects tumor proliferation and survival in malignant pleural mesothelioma patients. *Exp Ther Med*. 2012;3(6):952-8.
101. Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, Ye K, Niu B, Lu C, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. 2013;502(7471):333-9. <http://dx.doi.org/10.1038/nature12634>
102. De Palma M, Hanahan D. The biology of personalized cancer medicine: facing individual complexities underlying hallmark capabilities. *Mol Oncol*. 2012;6(2):111-27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molonc.2012.01.011>
103. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>

Sobre os autores

Leonardo Vinícius Monteiro de Assis

Doutorando. Instituto de Biotecnologia, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Mauro César Isoldi

Professor Adjunto. Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto (MG) Brasil.

Case Report

Use of volume-targeted non-invasive bilevel positive airway pressure ventilation in a patient with amyotrophic lateral sclerosis^{*,**}

Utilização de ventilação não invasiva com dois níveis de pressão positiva nas vias aéreas e volume alvo em paciente com esclerose lateral amiotrófica

Montserrat Diaz-Abad, John Edward Brown

Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease in which most patients die of respiratory failure. Although volume-targeted non-invasive bilevel positive airway pressure (BPAP) ventilation has been studied in patients with chronic respiratory failure of various etiologies, its use in ALS has not been reported. We present the case of a 66-year-old woman with ALS and respiratory failure treated with volume-targeted BPAP ventilation for 15 weeks. Weekly data downloads showed that disease progression was associated with increased respiratory muscle weakness, decreased spontaneous breathing, and increased use of non-invasive positive pressure ventilation, whereas tidal volume and minute ventilation remained relatively constant.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis; Respiratory insufficiency; Hypoventilation; Intermittent positive-pressure ventilation; Sleep.

Resumo

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva. A maioria dos pacientes com ELA falece por insuficiência respiratória. Embora a ventilação não invasiva com dois níveis de pressão positiva nas vias aéreas e volume alvo tenha sido estudada em pacientes com insuficiência respiratória crônica de diferentes etiologias, sua utilização em ELA não foi relatada. Apresentamos o caso de uma mulher de 66 anos com ELA e insuficiência respiratória tratada com ventilação com dois níveis de pressão positiva e volume alvo por 15 semanas. Os dados obtidos semanalmente mostraram que a progressão da doença estava associada com aumento da fraqueza muscular respiratória, redução da respiração espontânea e maior uso de ventilação não invasiva com pressão positiva, enquanto o volume corrente e a ventilação minuto permaneceram relativamente constantes.

Descritores: Esclerose amiotrófica lateral; Insuficiência respiratória; Hipovenilação; Ventilação com pressão positiva intermitente; Sono.

Introduction

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease. Most ALS patients die of respiratory failure due to progressive respiratory muscle weakness, with a median survival of less than 2 years after diagnosis.⁽¹⁾ Non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) prolongs and improves the quality of life of patients with ALS.⁽²⁾ The use of volume-targeted, non-invasive bilevel positive airway pressure

(BPAP) ventilation, in spontaneous-timed (ST) mode with adjustment of inspiratory pressure to provide an estimated target tidal volume (V_T), has been studied in patients with chronic respiratory failure of various etiologies.⁽³⁻⁸⁾ However, we are unaware of any reports of its use in a patient with ALS.

We report the case of a patient with ALS with rapidly progressive disease and hypercapnic

*Study carried out in the Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, USA.

Correspondence to: Montserrat Diaz-Abad. Sleep Disorders Center, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Maryland School of Medicine. 685 West Baltimore Street, MSTF 800, Baltimore, Maryland, 21201, USA.

Tel. 1 410 706-4771. Fax: 1 410 706-0345. E-mail: mdiaz@kunarhardt.net

Financial support: None.

Submitted: 13 June 2013. Accepted, after review: 2 August 2013.

**A versão completa em português deste artigo está disponível em www.jornaldepneumologia.com.br

respiratory failure who was treated at home with volume-targeted BPAP ST mode ventilation. Weekly monitoring of downloaded ventilator data was accompanied by routine clinical follow-up.

Case report

A 66-year-old woman without a significant past medical history and with a body mass index of 23.4 kg/m² presented with mild bulbar symptoms followed by right foot drop. At 11 months after symptom onset, she was diagnosed with ALS. At that time, FVC was 2.22 L (79% of predicted) and MIP was -28 cmH₂O (40% of predicted). Her ALS Functional Rating Scale (ALSFRS) score was 34 (out of 40) with a bulbar component score of 10 (out of 12), denoting mild impairment. Her Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) score was 8 (out of 21), which is consistent with poor sleep quality, whereas her Epworth Sleepiness Scale (ESS) score was 4 (out of 24), indicating no evidence of excessive daytime sleepiness.

At 4 months of follow-up, marked disease progression was evident, with worsening bulbar symptoms and fatigue, as were new conversational dyspnea, orthopnea, and nonrestorative sleep. Her pulmonary function and functional status had declined—FVC, 1.58 L (57% of predicted); MIP, -25 cmH₂O (36% of predicted)—and her ALSFRS score was 28 with a bulbar component score of 8. Sleep scores were relatively unchanged (PSQI, 7; ESS, 4). An arterial blood gas could not be obtained after two attempts. Gastrostomy and NPPV were recommended. The patient requested further confirmatory testing prior to these interventions, and overnight in-laboratory polysomnography was scheduled for the following week.

Polysomnography revealed sleep hypoventilation. Three weeks later, volume-targeted BPAP ST ventilation titration (Average Volume-Assured Pressure Support; Philips-Respironics, Murrayville, PA, USA) was performed using a full face mask, per patient preference (Table 1). The patient could not tolerate the target V_T (8 mL/kg). Therefore, the final settings were V_T at 320 mL (6 mL/kg), inspiratory positive airway pressure at 8–15 cmH₂O, expiratory positive airway pressure at 6 cmH₂O (increased for flow limitation), and inspiratory time at 1.5 s, with a backup rate of 12 breaths/min. One week later, the patient returned to the clinic with continued worsening of bulbar symptoms and

weakness, using a walker, and reporting dyspnea on minimal exertion. Her FVC was 1.05 L (38% of predicted), with an MIP of -19 cmH₂O (27% of predicted) and a PaCO₂ of 53 mmHg. Her ALSFRS score was 26, with a bulbar component score of 6, her PSQI score was 17, and her ESS score was 7. Nocturnal NPPV was started with polysomnography settings and a backup rate of 14 breaths/min.

A gastrostomy tube was inserted under radiological guidance, and the patient started home hospice, with no plans to return to the clinic. Seven weeks after starting NPPV, she was contacted to adjust settings based on symptoms and downloaded data (Table 2 and Figure 1), and the patient decided to come to the clinic for a short visit to discuss her worsening dyspnea. She had mild dyspnea at rest and required a wheelchair for mobility. Nocturnal NPPV, which was used every night,

Table 1 – Sleep study data in a patient with amyotrophic lateral sclerosis.

| Parameter | Type of study ^a | |
|--|----------------------------|----------|
| | PSG | AVAPS |
| Total sleep time, min | 250 | 116 |
| Sleep efficiency, % | 55 | 32 |
| Sleep latency, min | 58 | 113 |
| Total wake time, min (%) | 203 (45) | 242 (65) |
| Stage 1, min (%) | 5 (1) | 15 (4) |
| Stage 2, min (%) | 175 (39) | 99 (27) |
| Stage 3, min (%) | 71 (16) | 15 (4) |
| REM, min (%) | 0 (0) | 0 (0) |
| Wake after sleep onset, min | 143 | 31 |
| Arousal index, events/h | 18 | 6 |
| Spontaneous arousals, n | 67 | 11 |
| Periodic limb movement index, events/h | 1 | 0 |
| Apnea hypopnea index, events/h | 0 | 0 |
| Mean nocturnal SpO ₂ , % | 95 | 97 |
| Minimum SpO ₂ , % | 93 | 94 |
| Baseline ETCO ₂ , mmHg | 46 | 47–54 |
| Maximum ETCO ₂ , mmHg | 57 | 57 |
| ETCO ₂ > 50, min | 227 | 121 |
| Baseline RR, breaths/min | - | 24 |
| Final ETCO ₂ , mmHg | - | 35–45 |
| Final RR, breaths/min | - | 12–14 |

PSG: polysomnography; AVAPS: average volume-assured pressure support; REM: rapid-eye-movement sleep; and ETCO₂: end-tidal CO₂. ^aThe patient performed both studies recumbent at approximately 45°.

Table 2 - Weekly ventilator data downloads for an amyotrophic lateral sclerosis patient on bilevel positive airway pressure ventilation.

| Variable | Week | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----------------|------|------|------|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 ^a | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| V_E , L/min | 4.3 | 4.5 | 4.4 | 4.4 | 4.3 | 4.5 | 5.8 | 5.4 | 5.5 | 6.5 | 7.1 | 6.4 | 5.9 | 6.3 | 6.5 |
| V_T , mL | 271 | 267 | 266 | 259 | 265 | 259 | 295 | 273 | 252 | 310 | 354 | 346 | 336 | 336 | 338 |
| Trigger, % | 77 | 82 | 77 | 78 | 76 | 80 | 90 | 87 | 78 | 63 | 55 | 47 | 43 | 46 | 50 |
| Daily use, h | 5.0 | 3.9 | 6.1 | 5.7 | 5.4 | 5.3 | 5.6 | 6.0 | 10.1 | 12.9 | 11.8 | 12.4 | 10.3 | 13.7 | 17.6 |
| Use \geq 4 h/day, % | 71 | 43 | 100 | 100 | 86 | 86 | 86 | 100 | 100 | 86 | 100 | 100 | 43 | 100 | 100 |
| RR, breaths/min | 19 | 19 | 20 | 19 | 20 | 20 | 22 | 23 | 25 | 24 | 22 | 20 | 20 | 21 | 22 |
| AHI, events/h | 15.2 | 19.4 | 25.8 | 21.6 | 19.1 | 23.2 | 5.2 | 13.4 | 22.3 | 26.8 | 7.7 | 15.1 | 11.4 | 5.5 | 12.7 |
| Leak, L/min | 40 | 40 | 41 | 38 | 42 | 38 | 36 | 39 | 41 | 38 | 38 | 36 | 36 | 35 | 36 |
| IPAP, cmH ₂ O | 11.9 | 11.9 | 12.9 | 12.8 | 12.5 | 12.6 | 10.9 | 11.8 | 13.5 | 15.0 | 13.8 | 13.5 | 14.2 | 14.0 | 14.5 |

V_E : minute ventilation; V_T : tidal volume; Trigger: patient-triggered (spontaneous) breaths; Daily use: device use per 24-h period; Use \geq 4 h/day: days on which the device was used for \geq 4 h/day; AHI: apnea-hypopnea index; Leak: total mask leak; and IPAP: inspiratory positive airway pressure. ^aVentilator support increased between weeks 8 and 9; week 10 reflects this increase for the first complete week.

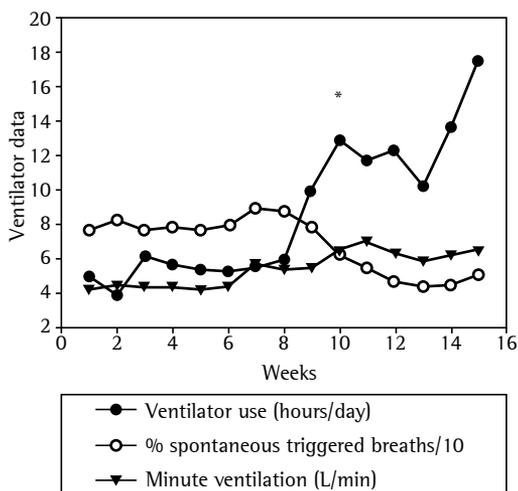


Figure 1 - Ventilator data for a 15-week period in an amyotrophic lateral sclerosis patient on bilevel positive airway pressure ventilation. Note the increased duration of daily use of ventilation with decreased ability to trigger breaths spontaneously (i.e., increased reliance on timed ventilator-delivered breaths) over time. As can be seen, minute ventilation remained relatively constant. *Ventilator support increased between weeks 8 and 9; week 10 reflects this increase for the first complete week.

helped ease breathing, allowing her to sleep better and longer. She had recently developed a mask leak due to weight loss. At that time, FVC was 1.01 L (36% of predicted), MIP was -15 cmH₂O (21% of predicted) and PaCO₂ was 55 mmHg. Settings were adjusted to V_T at 370 mL (7 mL/kg), inspiratory positive airway pressure at 10-17 cmH₂O, and inspiratory time at 1.2 s, with

a backup rate of 18 breaths/min. Intermittent daytime NPPV use and a new mask fitting were recommended. Contact with the patient (via telephone and e-mail) was maintained, and the changes were well tolerated. At 6 weeks after her last visit, she was again contacted to adjust settings but declined to make further changes. Shortly thereafter, she died of progressive respiratory failure.

Discussion

We have presented the case of a patient with ALS treated for chronic respiratory failure with volume-targeted BPAP ST mode ventilation for 15 weeks, in whom the use of weekly monitoring of ventilator data in addition to routine care provided useful information for management of respiratory failure. Disease progression was associated with worsening respiratory muscle weakness, a decrease in spontaneous breathing, and increased use of NPPV, although V_T and minute ventilation (V_E) remained relatively constant. To our knowledge, the use of this mode of NPPV has not been reported in ALS.

Among patients with ALS, the progression of the disease is relatively rapid but varies.⁽⁹⁾ Therefore, serial NPPV pressure adjustments may be required in order to compensate for declining respiratory muscle strength and increasing hypercapnia.⁽¹⁰⁾ An NPPV mode with an inspiratory pressure range to maintain a target V_T , rather than a fixed pressure, might reduce the frequency of required adjustments over time

in some patients. This feature might also be of benefit in the short term, such as during sleep, when patients with diaphragmatic weakness are vulnerable to worsening hypoventilation, especially during rapid-eye-movement sleep. Ambrogio et al. showed that, in comparison with traditional BPAP ST mode ventilation, volume-targeted BPAP ST mode ventilation was better able to maintain V_E (by maintaining V_T) during sleep in patients with obesity hypoventilation syndrome.⁽⁴⁾

The built-in software of NPPV devices is proprietary, and, in the absence of independent validation, the data provided on many parameters should be considered as indicators of trends without any guarantee as to linearity of the estimations provided.⁽¹¹⁾ Despite this limitation, the available data can provide valuable information for patient management. Studies involving remote monitoring of NPPV compliance data in patients with ALS using traditional BPAP ventilation have shown that such monitoring reduces health care utilization and hospital admissions, potentially reducing overall health care costs, in comparison with routine care.⁽¹²⁾ This monitoring modality could be particularly useful in patients with rapidly progressive or advanced ALS, who, like our patient, might be homebound. The ability to request and verify changes to the settings remotely (without a home visit) is an additional advantage.

Volume-targeted BPAP ST mode ventilation is a relatively new alternative to traditional NPPV for patients with respiratory failure, and we have reported its use for the first time in a patient with ALS. Additional studies are needed in order to compare the various NPPV modes, in terms of their effect on survival, quality of life, sleep quality, adherence, adequacy of ventilation, and health care utilization, in ALS patients.

References

1. Louwse ES, Visser CE, Bossuyt PM, Weverling GJ. Amyotrophic lateral sclerosis: mortality risk during the course of the disease and prognostic factors. The Netherlands ALS Consortium. *J Neurol Sci*. 1997;152 Suppl 1:S10-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X\(97\)00238-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X(97)00238-4)
2. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2006;5(2):140-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70326-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70326-4)
3. Storre JH, Seuthe B, Fiechter R, Milioglou S, Dreher M, Sorichter S, et al. Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: A randomized crossover trial. *Chest*. 2006;130(3):815-21. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.3.815>
4. Ambrogio C, Lowman X, Kuo M, Malo J, Prasad AR, Parthasarathy S. Sleep and non-invasive ventilation in patients with chronic respiratory insufficiency. *Intensive Care Med*. 2009;35(2):306-13. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1276-4>
5. Janssens JP, Metzger M, Sforza E. Impact of volume targeting on efficacy of bi-level non-invasive ventilation and sleep in obesity-hypoventilation. *Respir Med*. 2009;103(2):165-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.03.013>
6. Crisafulli E, Manni G, Kidonias M, Trianni L, Clini EM. Subjective sleep quality during average volume assured pressure support (AVAPS) ventilation in patients with hypercapnic COPD: a physiological pilot study. *Lung*. 2009;187(5):299-305. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-009-9167-1>
7. Vagiakis E, Koutsourelakis I, Perraki E, Roussos C, Mastora Z, Zakynthinos S, et al. Average volume-assured pressure support in a 16-year-old girl with congenital central hypoventilation syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(6):609-12.
8. Murphy PB, Davidson C, Hind MD, Simonds A, Williams AJ, Hopkinson NS, et al. Volume targeted versus pressure support non-invasive ventilation in patients with super obesity and chronic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2012;67(8):727-34. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201081>
9. Radunovic A, Mitsumoto H, Leigh PN. Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007;6(10):913-25. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70244-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70244-2)
10. Gruis KL, Brown DL, Lisabeth LD, Zebarah VA, Chervin RD, Feldman EL. Longitudinal assessment of noninvasive positive pressure ventilation adjustments in ALS patients. *J Neurol Sci*. 2006;247(1):59-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2006.03.007>
11. Janssens JP, Borel JC, Pépin JL; SomnoNIV Group. Nocturnal monitoring of home non-invasive ventilation: the contribution of simple tools such as pulse oximetry, capnography, built-in ventilator software and autonomic markers of sleep fragmentation. *Thorax*. 2011;66(5):438-45. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.139782>
12. Pinto A, Almeida JP, Pinto S, Pereira J, Oliveira AG, de Carvalho M. Home telemonitoring of non-invasive ventilation decreases healthcare utilisation in a prospective controlled trial of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(11):1238-42. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2010.206680>

About the authors

Montserrat Diaz-Abad

Physician. Sleep Disorders Center, University of Maryland; and Assistant Professor of Medicine. University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, USA.

John Edward Brown

Physician. Sleep Disorders Center, University of Maryland; and Assistant Professor of Medicine. University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, USA.

Letter to the Editor

Accessory cardiac bronchus causing recurrent pulmonary infection

Brônquio cardíaco acessório causando infecções respiratórias de repetição

Gláucia Zanetti, Bruno Hochhegger,
Marcos Duarte Guimarães, Edson Marchiori

To the Editor:

A 15-year-old female patient presented to our hospital with a history of recurrent pneumonia and complaints of productive cough and episodes of bronchospasm. Physical examination revealed crackles in the right hemithorax. Laboratory test findings were normal. A chest X-ray showed right paracardiac opacities. Axial CT (Figure 1A) demonstrated consolidations with cystic areas in the right paracardiac region. A reformatted coronal image showed an accessory cardiac bronchus (ACB; Figure 1B, arrow) arising from the medial wall of the intermediate bronchus. Three-dimensional shaded surface display coronal reformatting showed the ACB (Figure 1C, arrow) and a correspondent lobule with cystic dilatations (arrowheads). Bronchoscopy confirmed the presence of the ACB arising from the intermediary bronchus. Bronchoalveolar lavage and cultures were negative for *Mycobacterium* spp. and fungi. Surgery demonstrated infected cystic structures and small bronchioles and alveoli with retained secretions distally to the ACB.

Bronchial division anomalies are common, although most are encountered incidentally in asymptomatic adults. They might be isolated or associated with a variety of other congenital disorders.⁽¹⁾ ACB is a rare congenital anomaly of the tracheobronchial tree, characterized by an anomalous bronchus originating from the intermediate bronchus opposite to the origin of the right upper lobe bronchus or originating from the medial wall of the right main bronchus.⁽¹⁻³⁾ From its origin, it runs medially and caudally toward the heart.⁽²⁾ An ACB might be a short, blind-ended structure or a long, branching bronchus that develops into a series of small bronchioles, which might end in vestigial parenchymal tissue in the bronchioles or in cystic degeneration, or

it might be associated with small amounts of pulmonary parenchyma.^(1,3)

Most patients with ACB are asymptomatic, and the anomaly is discovered incidentally during bronchoscopy or imaging studies conducted for unrelated reasons.^(1,4) However, an ACB can become symptomatic due to recurrent infection, empyema, hemoptysis, and malignant transformation.^(1,2,4,5) These symptoms are caused by the accumulation of secretions in the ACB, leading to inflammation and infection, extensive microvascularization, and hemoptysis, especially when the ACB is long or has an accessory lobe.^(2,4) Thus, the short type of ACB tends to be asymptomatic, whereas the accessory-lobed and long diverticular types are more susceptible to complications.⁽⁵⁾

Histological examination suggested that the specimen resected from our patient was the accessory bronchus, including an accessory lobe with retained secretions. The finding of scar tissue, but no alveoli, on the peripheral accessory lobe suggested that it had been deteriorated or ruptured by constant infection, leading to bronchopneumonia and empyema.⁽⁴⁾

An ACB is not generally visible on chest X-ray, but it can be visualized well with other imaging modalities. Surgical resection of a long ACB or of one with an accessory lobe is advised as soon as symptoms occur.^(4,5)

In conclusion, pulmonologists and radiologists should recognize normal bronchial anatomy as well as developmental bronchial anomalies because this is important to establish a correct diagnosis. Although an ACB is not pathological per se, it is occasionally associated with clinical symptoms and complications.

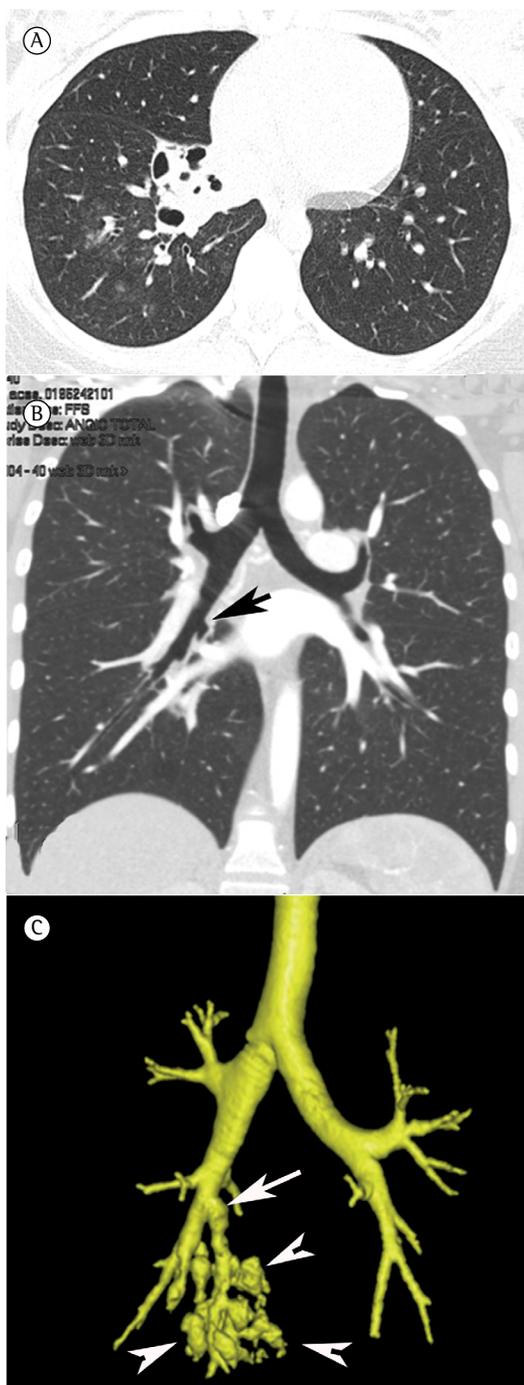


Figure 1 - In A, an axial CT image demonstrating consolidations with cystic areas in the right paracardiac region. In B, a reformatted coronal image showing an accessory cardiac bronchus (arrow) arising from the medial wall of the intermediate bronchus. In C, three-dimensional shaded surface display coronal reformatting, showing the accessory cardiac bronchus (arrow) and a correspondent lobule with cystic dilatations (arrowheads).

Gláucia Zanetti

Professor, Graduate Program in Radiology, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro; and Professor of Clinical Medicine, Petrópolis School of Medicine, Petrópolis, Brazil

Bruno Hochhegger

Chest Radiologist, Santa Casa Hospital Complex in Porto Alegre; and Professor of Radiology, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

Marcos Duarte Guimarães

Radiologist, A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil

Edson Marchiori

Associate Professor of Radiology, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

References

1. Dunnick NR. Image interpretation session: 1999. Accessory cardiac bronchus. *Radiographics*. 2000;20(1):264-5.
2. Bentala M, Grijm K, van der Zee JH, Kloek JJ. Cardiac bronchus: a rare cause of hemoptysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;22(4):643-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940\(02\)00431-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940(02)00431-1)
3. Ghaye B, Kos X, Dondelinger RF. Accessory cardiac bronchus: 3D CT demonstration in nine cases. *Eur Radiol*. 1999;9(1):45-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s003300050625>
4. Endo S, Saitoh N, Murayama F, Sohara Y, Fuse K. Symptomatic accessory cardiac bronchus. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(1):262-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(99\)01200-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(99)01200-X)
5. Katayama K, Tsuyuguchi M, Hino N, Okada M, Haku T, Kiyoku H. Adult case of accessory cardiac bronchus presenting with bloody sputum. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;53(12):641-4. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02665076>

Submitted: 23 January 2014. Accepted, after review: 05 March 2014.

Letter to the Editor

Ground-glass nodules and CT-guided placement of platinum coils

Nódulos em vidro fosco e marcadores espirais de platina guiados por TC

Bruno Hochhegger, Fabíola Adélia Perin, Spencer Marcantonio Camargo,
Edson Marchiori, Klaus Irion, Marcos Duarte Guimarães,
Jose Carlos Felicetti, Jose Camargo

To the Editor:

The detection of a small growing pulmonary nodule on chest CT raises the suspicion of lung cancer, but proof of malignancy must be established by either needle biopsy or nodule resection.⁽¹⁾ Pulmonary nodules ≤ 10 mm with ground-glass opacity should be considered to have a high possibility of malignancy.⁽²⁾ Various centers perform the excision of these small growing nodules using video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) in order to minimize postoperative morbidity, as well as to remove as small a volume of lung tissue as possible. Small nodules are often visible with the thoracoscope if they lie within 5 mm of the visceral pleural surface; however, if they are located deeper in the lung, palpation is required in order to locate them for excision. A previous study found that, in a series of 92 consecutive patients undergoing VATS, 50 (54%) required conversion to thoracotomy.⁽³⁾ The most common reason for conversion to full thoracotomy was failure to locate the nodule. Univariate and multivariate analysis of the eleven variables studied showed that if the distance from the pleural surface to the nodule edge was greater than 5 mm, the probability of failure to detect a nodule was 63%,⁽³⁾ and 40% of those nodules were found to be malignant. Because of the difficulty in localizing a nodule during surgery and the increasing clinical load due to the identification of small lung nodules for lung cancer screening using CT, there has been extensive investigation for improving nodule localization techniques in order to assist the resection of small nodules during VATS. We would like to report the first use of a new technique for the intraoperative localization of such nodules in Brazil: CT-guided placement of platinum coils.

A 72-year-old woman underwent a chest CT for the evaluation of chronic cough. The

CT scans demonstrated a 1-cm ground-glass nodule in the central portion of the right upper lobe (Figure 1A). The nodule was later biopsied, and the final pathological examination revealed atypical cells suspected of being adenocarcinoma *in situ* (formerly known as bronchioalveolar carcinoma). Surgical resection using VATS was planned; however, because of the ground-glass nature of the nodule and its distance from the pleural surface, preoperative wire localization was requested. Using CT guidance, the tip of the loaded Chiba needle was percutaneously placed approximately 5 mm deep into the lung nodule (Figure 1B). The guide wire was introduced up to the first mark, advancing 30 mm of the fiber-coated coil out of the Chiba needle and into the lung parenchyma, where it assumed a tightly coiled helical configuration into the nodule (Figures 1C and 1D). The patient underwent VATS, and the coil was easily localized by lung palpation through a 3-cm minithoracotomy (Figure 1E). The final diagnosis was pulmonary adenocarcinoma.

Techniques for the localization of pulmonary nodules have been classified into three types.^(1,4) The first class uses intraoperative imaging (either ultrasonography or CT). Localization with intraoperative ultrasound is difficult because the lung must be completely collapsed in order to allow the visualization of small nodules.^(1,4) This technique lengthens the surgical time, since the complete collapse of the lung can take 30-150 min and is often contraindicated in patients with extensive emphysema. Not only is experience with real-time CT-guided thoracoscopic resection limited, but also artifacts caused by instruments and staples degrade the CT image, and the limited space within the scanner gantry makes the procedure difficult.^(1,4)

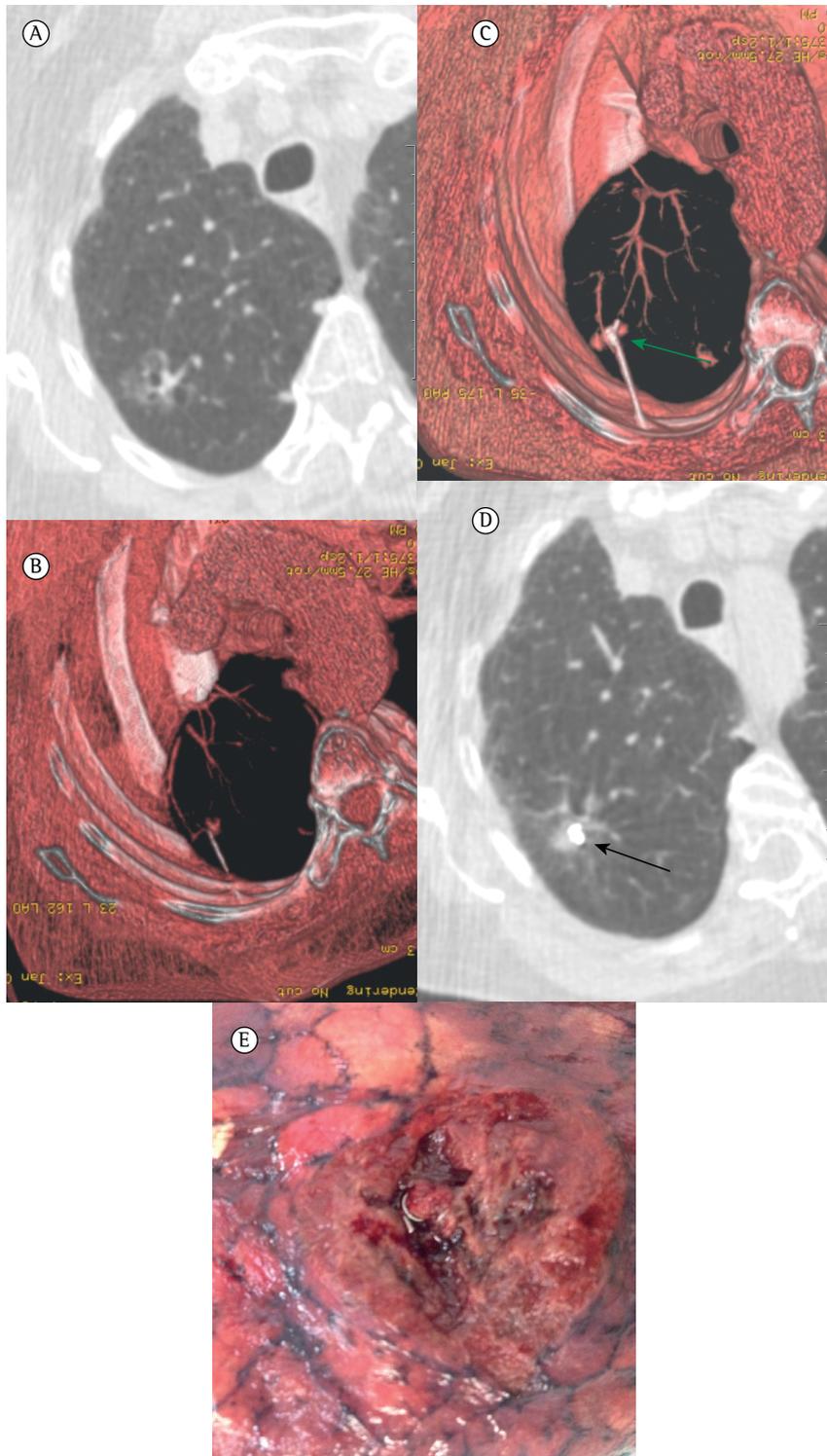


Figure 1 – In A, a CT scan demonstrating a 1-cm ground-glass nodule in the central portion of the right upper lobe. In B, volume rendering of a CT scan demonstrating the needle inside the ground-glass nodule in right upper lobe. In C, volume rendering of a CT scan demonstrating the CT-guided placement (arrow) of a platinum microcoil inside the ground-glass nodule. In D, a CT scan taken after the procedure, demonstrating the platinum coil (arrow) inside the ground-glass nodule. In E, a photograph of the surgical specimen showing the coil.

The second class of targeting techniques includes the percutaneous injection of dyes, contrast media, radionuclides, or colored adhesive agents.^(1,4,5) Diffusion away from the nodule is a limitation of these techniques and imposes restrictions on the allowable time between the CT localization procedure and the thoracoscopic resection. This can cause difficulties in the operating room scheduling. In addition, certain dyes, such as methylene blue, carry a possible risk of anaphylactic reactions following their injection and are often difficult to visualize on the visceral pleural surface in patients with extensive anthracotic pigmentation of the lungs.^(1,4,5) Because these materials are not water-soluble, they carry a potential risk of stroke if they gain access to the pulmonary veins.

The third class of targeting techniques uses coils or microcoils that are soft and pliable and cause little damage to lung tissue, even when dislodged. A previous study compared the use of microcoils and hook wires for the localization of nodules in freshly harvested goat lungs.⁽⁶⁾ The authors reported that when a coil was displaced, it would uncoil, causing minimal tissue damage. In addition, the “fuzzy” fiber coating on these microcoils induces coagulation and increases the adhesion of the coil to the lung tissue. The coiled configuration and the fiber coating virtually eliminate the risk of embolization.

In conclusion, we would like to highlight this new method of nodule localization, which is a safe and effective technique and increases the success rate of nodule excision using VATS, especially for small, ground-glass nodules.

Bruno Hochhegger

Chest Radiologist, Santa Casa Hospital Complex in Porto Alegre; and Professor of Radiology, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

Fabiola Adélia Perin

Thoracic Surgeon, Santa Casa Hospital Complex in Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

Spencer Marcantonio Camargo

Thoracic Surgeon, Santa Casa Hospital Complex in Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

Edson Marchiori

Associate Professor of Radiology, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Klaus Irion

Radiologist, Liverpool Heart and Chest Hospital, and Royal Liverpool and Broadgreen University Hospital, Liverpool, United Kingdom

Marcos Duarte Guimarães

Radiologist, A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil

José Carlos Felicetti

Thoracic Surgeon, Santa Casa Hospital Complex in Porto Alegre; and Professor of Surgery, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

José Camargo

Thoracic Surgeon, Santa Casa Hospital Complex in Porto Alegre; and Professor of Surgery, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

References

1. Powell TI, Jangra D, Clifton JC, Lara-Guerra H, Church N, English J, et al. Peripheral lung nodules: fluoroscopically guided video-assisted thoracoscopic resection after computed tomography-guided localization using platinum microcoils. *Ann Surg.* 2004;240(3):481-8; discussion 488-9. <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000137132.01881.57>
2. Yoon HE, Fukuhara K, Michiura T, Takada M, Imakita M, Nonaka K, et al. Pulmonary nodules 10 mm or less in diameter with ground-glass opacity component detected by high-resolution computed tomography have a high possibility of malignancy. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;53(1):22-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s11748-005-1004-8>
3. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, Ohmatsu H, Takahashi K, Nishimura M, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery for small indeterminate pulmonary nodules: indications for preoperative marking. *Chest.* 1999;115(2):563-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.115.2.563>
4. Lenglinger FX, Schwarz CD, Artmann W. Localization of pulmonary nodules before thoracoscopic surgery: value of percutaneous staining with methylene blue. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;163(2):297-300. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.163.2.7518642>
5. Gagliano RA, Reinschmidt JP, Murray SP, Casha LM, Tracy D, Collins GJ. A novel method of transthoracic lung nodule localization. *Curr Surg.* 1999;56(7):410-2. [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-7944\(99\)00169-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-7944(99)00169-5)

Edital de Seleção

Brasília, 30 de maio de 2014

No período de 23 de junho a 22 de agosto estarão abertas as inscrições para candidatos a posição de Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia com atuação no quadriênio janeiro de 2015 a dezembro de 2018. Os interessados ao posto deverão enviar à administração da SBPT em Brasília, suas propostas de gestão e curriculum vitae na plataforma Lattes. As propostas dos candidatos deverão abranger o campo administrativo, científico e orçamentário, e deverão ser apresentadas em relação aos quatro anos previstos para a duração do mandato. Experiência prévia em publicações científicas será importante critério para a escolha do candidato. Os candidatos deverão conhecer as normas relativas à seleção do Editor-Chefe e o funcionamento do Jornal Brasileiro de Pneumologia, explícitas em seu regulamento, o qual poderá ser obtido por meio de contato com a secretaria do Jornal em Brasília.

Prof. Dr. Jairo Sponholz Araújo
Presidente da SBPT

Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro Carvalho
Editor-Chefe

Instruções aos Autores

O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3713, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal (www.jornaldepneumologia.com.br, ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto em língua latina como em inglês. A impressão de figuras coloridas é opcional e os custos relativos a esse processo serão transferidos aos autores. Favor entrar em contato com a secretaria do Jornal para esclarecimentos adicionais.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Apresentação e submissão dos manuscritos

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria *home-page* do Jornal. As instruções estão disponíveis no endereço www.jornaldepneumologia.com.br/sgrp. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. Com exceção de trabalhos de excepcional complexidade, a revista considera 6 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho. Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição, disponível no site da revista. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos. Ao longo do texto evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas. Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo, o nome do fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "... esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil) ..." No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá,

o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "... tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA) ..." A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores. Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores. Instruções especiais se aplicam para confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes, e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na *homepage* do jornal. A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

A página de identificação do manuscrito deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão e Relatos de Casos o Resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Devem ser fornecidos de três a seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os *keywords* em inglês devem ser baseados nos MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine*, disponíveis no endereço eletrônico <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

Artigos originais: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 30. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados somente.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

Ensaio pictórico: Serão igualmente realizados a convite, ou após consulta dos autores ao Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 3000 palavras, excluídas referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

Relatos de Casos: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluídas as referências e figuras. Deve ser composto por Introdução, Relato do Caso, Discussão e Referências. Recomenda-se não citar as iniciais do paciente e datas, sendo mostrados apenas os exames laboratoriais relevantes para o diagnóstico e discussão. O número total de ilustrações e/ou tabelas não deve ser superior a 3 e o limite de referências bibliográficas é 20. Quando o número de casos exceder 3, o manuscrito será classificado como **Série de Casos**, e serão aplicadas as regras de um artigo original.

Comunicações Breves: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e tabelas. O número total de tabelas e/ou figuras não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida.

Carta ao Editor: Serão consideradas para publicação contribuições originais, comentários e sugestões relacionadas à matéria anteriormente publicada, ou a algum tema médico relevante. Serão avaliados também o relato de casos incomuns. Deve ser redigida de forma sucinta, corrida e sem o item introdução. Não deve apresentar resumo/abstract e nem palavras-chave/keywords. Não deve ultrapassar 1000 palavras e ter no máximo duas figuras e/ou tabelas. Admitimos que as figuras sejam subdivididas em A, B, C e D, mas que se limitem apenas duas. As referências bibliográficas devem se limitar a dez.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as figuras em arquivos Microsoft Excel, Tiff ou JPG.

Legendas: Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências: Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem de entrada. A apresentação deve seguir o formato "*Vancouver Style*", atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com a *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* disponibilizada no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html> Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos:

Artigos regulares

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J*. 1999;14(6):304-13.
2. Capelozzi VL, Parras ER, Ab'Saber AM. Apresentação anatomopatológica das vasculites pulmonares. *J Bras Pneumol*. 2005;31 Supl 1:59-15.

Resumos

3. Rubin AS, Hertzell JL, Souza FJFB, Moreira JS. Eficácia imediata do formoterol em DPOC com pobre reversibilidade [resumo]. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Supl 5:S219.

Capítulos de livros

4. Queluz T, Andres G. Goodpasture's syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of immunology*. London: Academic Press; 1992. p. 621-3.

Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.

Artigos publicados na internet

6. Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Homepages/endereços eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc., c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações

Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006*. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro Carvalho
Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia
SCS - Quadra 01 - Bloco K - salas 203/204 -
Ed. Denasa. Asa Sul - Brasília/DF - 70398-900.
Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030,
0xx61-3245-6218, 0800 61 62 18

Email do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

jpneumo@jornaldepneumologia.com.br
(Assistente Editorial - Luana Campos)

Eventos 2014/2015

NACIONAIS

XXXVI Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia

Data: 07 a 11 de outubro de 2014 Local: Expogramado, Gramado/RS
Informações: Secretaria da SBPT
Portal: www.sbpt.org.br

XVI Curso Nacional de Atualização em Pneumologia

Data: 16 a 18 de abril de 2015
Local: Centro de Convenções Rebouças, São Paulo/SP
Informações: 0800616218 ou eventos@sbpt.org.br

XIX Congresso da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica

Data: 27 a 29 de maio de 2015
Local: Fábrica de Negócios, Fortaleza - Ceará
Organização: Ikone Eventos
Informações: 85-3261-1111

X Curso Nacional de Doenças Intersticiais

7th International Wasog Conference on Diffuse Parenchymal Lung Diseases
Data: 04 a 06 de junho de 2015
Local: Centro de Convenções Rebouças, São Paulo/SP
Informações: 0800616218 ou eventos@sbpt.org.br

INTERNACIONAIS

ERS 2014

06 a 10 de setembro
Munique - Alemanha

Chest 2014

25 a 30 de outubro
Austin - Texas - EUA

XXX Congresso Português de Pneumologia VIII Congresso Luso-Brasileiro de Pneumologia

06 a 09 de novembro 2014
Lisboa - Portugal

IV International Pediatric Sleep Association Congress - IPSA 2014

03 a 05 de dezembro
Porto Alegre/RS - Brasil

ATS 2015

Data: 15-20 de Maio
Local: Denver/CO-USA
Informações: www.thoracic.org

ERS 2015

Data: 26-30 de Setembro de 2015
Local: Amsterdã, Holanda
Informações: www.ersnet.org



TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR? **Easy**

EasyOne



EasyOne PRO



SWISS
MADE

- **ESPIRÔMETRO DIGITAL**
- **ULTRASSÔNICO**
- **CALIBRAÇÃO ANUAL GRATUITA**
- **NÃO PRECISA DE SERINGA DE CALIBRAÇÃO**

Portátil, pesa 300 gramas, cabe no bolso, uso independente do computador. 400 exames com 2 pilhas alcalinas tamanho AA. 4 tipos de testes pulmonares: capacidade vital forçada (FVC), FVC com alça inspiratória (FVL), capacidade vital lenta (SVC) e ventilação voluntária máxima (MVV). Programa EasyWare com atualização gratuita vitalícia. Gera relatórios em qualquer impressora. Memoriza mais de 500 exames no easyone e memória ilimitada no PC. Exames em tempo real com visualização do sopro no pc.

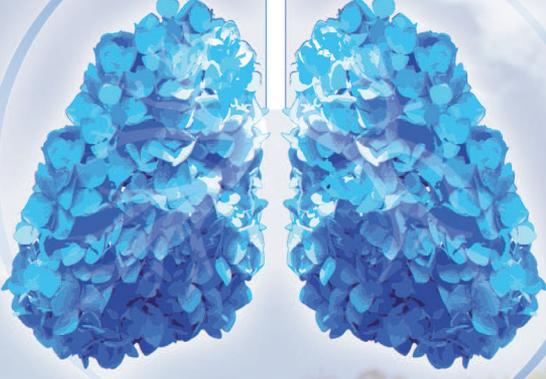
- **SISTEMA PORTÁTIL DE ANÁLISES RESPIRATÓRIAS**
- **INCLUI ESPIROMETRIA E TESTES DE CAPACIDADE PULMONAR POR DIFUSÃO DE MONÓXIDO DE CARBONO (DLCO)**

Segue as diretrizes da ATS, simples, eficiente, rápido e confiável. Não necessita de gases de calibração. Realiza um teste completo de DLCO em apenas 3 minutos. Sem manutenção preventiva, limpeza de sensores, troca de gases, tempo aquecimento e problemas de qualidade. Tela colorida sensível ao toque. Manual de operação em português acessível pela tela do aparelho. Preparado para possível módulo de expansão com a medição da capacidade residual funcional (FRC).



FLEXIMED
COMÉRCIO E SERVIÇOS DE PRODUTOS MÉDICOS HOSPITALARES LTDA

Rua Padre Chico, 85 - Cj84 - Perdizes - São Paulo/SP
Tel.: (11) 3864-6923 / 3864-2666 - Fax: (11)3864-4875
www.fleximed.com.br - e-mail: vendas@fleximed.com.br



SBPT2014

XXXVII Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia

XIII Congresso Brasileiro de Endoscopia Respiratória

De 07 a 11 de outubro de 2014 - Expogramado

Gramado – RS



**Nosso Próximo grande encontro
já tem data marcada...**

Realização

Nos vemos em Gramado!





ÚNICO SPRAY formoterol/budesonida¹



- Controle **RÁPIDO** e **SUSTENTADO** da Asma.^{1,2}
- **ALCANÇE DAS PEQUENAS VIAS AÉREAS**, 50% a 70% de partículas finas.³
- **NÃO PRECISA** ser conservado em geladeira.

Referências bibliográficas: 1. Morice AH, Peterson S, Beckman O, Kukova Z. Efficacy and safety of a new pressurized metered-dose inhaler formulation of budesonide/formoterol in children with asthma: a superiority and therapeutic equivalence study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21(1):152-9. 2. Noonan M, Rosenwasser LJ, Martin P, O'Brien CD, O'Dowd L. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in adults and adolescents with moderate to severe asthma: a randomised clinical trial. *Drugs.* 2006;66(17):2235-54. 3. Chambers F, Ludzik A. *In vitro* drug delivery performance of a new budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery.* 2009; Jun;22(2):113-20.

VANNAIR® 6/100 mcg/inalação e VANNAIR® 6/200 mcg/inalação (fumarato de formoterol di-hidratado/budesonida) VANNAIR® (fumarato de formoterol di-hidratado/budesonida) é composto por substâncias que possuem diferentes modos de ação e que apresentam efeitos aditivos em termos de redução da asma do que outros produtos isoladamente. A budesonida é um glicocorticosteroide que tem uma rápida (dentro de horas) e dose-dependente ação antiinflamatória nas vias aéreas e o formoterol é um agonista beta-2-adrenérgico seletivo de início de ação rápido (1-3 minutos) e de longa duração (pelo menos 12 horas). **Indicações:** VANNAIR está indicado no tratamento da asma nos casos em que o uso de uma associação (corticosteroide inalatório com um beta-2 agonista de ação prolongada) é apropriado. **Contra-indicações:** **Hipersensibilidade a budesonida, ao formoterol ou a outros componentes da fórmula. Cuidados e Advertências:** **Advertências:** É recomendado que a dose seja titulada quando o tratamento de longo prazo é descontinuado e este não deve ser interrompido abruptamente. Para minimizar o risco de candidíase orofaríngea, o paciente deve ser instruído a lavar a boca com água após administrar as inalações de VANNAIR. Uma deterioração súbita e progressiva do controle da asma é um risco potencial e o paciente deve procurar suporte médico. Pacientes que necessitaram de terapia corticosteroide de alta dose emergencial ou tratamento prolongado de altas doses recomendadas de corticosteróides inalatórios podem exibir sinais e sintomas de insuficiência adrenal quando expostos a situações de estresse grave. Administração de corticosteroide sistêmico adicional deve ser considerada durante situações de estresse ou cirurgia eletiva. VANNAIR deve ser administrado com cautela em pacientes com graves alterações cardiovasculares (incluindo anomalias do ritmo cardíaco), diabetes mellitus, hipocalcemia não tratada ou tireotoxicose. Pacientes com prolongamento do intervalo QTc devem ser cuidadosamente observados (para maiores informações vide bula completa do produto). **Uso durante a gravidez e a lactação:** categoria C de risco de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. A administração de VANNAIR em mulheres lactantes deve ser apenas considerada se os benefícios esperados para a mãe superarem qualquer possível risco para a criança (para maiores informações vide bula completa do produto). **Interações medicamentosas:** o metabolismo da budesonida é mediado principalmente pela CYP3A4, uma subfamília do citocromo P450. Portanto, inibidores desta enzima, como o cetoconazol ou suco de grapefruit (pomelo), podem aumentar a exposição sistêmica à budesonida. A cimetidina apresenta um leve efeito inibidor sobre o metabolismo hepático da budesonida. Fármacos como a procainamida, fenotiazina, agentes antihistamínicos (terfenadina), inibidor da monoaminoxidase (MAO) e antidepressivos tricíclicos foram relacionados com um intervalo QTc prolongado e um aumento do risco de arritmia ventricular. **Os bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo os colírios oftálmicos) podem atenuar ou inibir o efeito do formoterol** (para maiores informações vide bula completa do produto). **Reações adversas:** as reações adversas que foram associadas à budesonida ou ao formoterol são apresentadas a seguir. **Comum:** palpitações, candidíase na orofaringe, cefaléia, tremor, leve irritação na garganta, tosse, rouquidão. **Incomum:** taquicardia, náusea, câibras musculares, tontura, agitação, ansiedade, nervosismo e perturbações do sono. (para outras reações adversas, vide bula completa do produto). **Posologia:** a dose de VANNAIR deve ser individualizada conforme a gravidade da doença. Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser titulada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas. **VANNAIR® 6/100 mcg/inalação: Adultos (a partir de 18 anos de idade):** 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Em alguns casos, uma dose máxima de 4 inalações duas vezes ao dia pode ser requerida como dose temporária de manutenção durante a piora da asma. **Adolescentes (12-17 anos):** 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Durante a piora da asma a dose pode temporariamente ser aumentada para o máximo de 4 inalações duas vezes ao dia. **Crianças (6-11 anos):** 2 inalações duas vezes ao dia. Dose máxima diária: 4 inalações. **VANNAIR® 6/200 mcg/inalação: Adultos (a partir de 18 anos de idade):** 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Em alguns casos, uma dose máxima de 4 inalações duas vezes ao dia pode ser requerida como dose temporária de manutenção durante a piora da asma. **Adolescentes (12-17 anos):** 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Durante a piora da asma a dose pode temporariamente ser aumentada para o máximo de 4 inalações duas vezes ao dia. **Instruções de Uso:** vide bula completa do produto. **Superdose:** A superdosagem de formoterol irá provavelmente provocar efeitos típicos dos agonistas beta-2-adrenérgicos: tremor, cefaléia, palpitações e taquicardia. Poderá igualmente ocorrer hipotensão, acidose metabólica, hipocalcemia e hiperglicemia. Pode ser indicado um tratamento de suporte e sintomático. A administração de uma dose de 90 mcg durante três horas em pacientes com obstrução brônquica aguda e quando administrada três vezes ao dia como um total de 54 mcg/dia por 3 dias para a estabilidade asmática não suscitou quaisquer problemas de segurança. Não é esperado que uma superdosagem aguda da budesonida, mesmo em doses excessivas, constitua um problema clínico. Quando utilizado cronicamente em doses excessivas, podem ocorrer efeitos glicocorticosteroídes sistêmicos (para informações de superdosagem grave vide bula completa do produto). **Apresentações:** **VANNAIR® 6/100 mcg/inalação:** Aerossol bucal 6/100 mcg/inalação em embalagem com 1 tubo contendo 120 doses. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO. VANNAIR® 6/200 mcg/inalação:** Aerossol bucal 6/200 mcg/inalação em embalagem com 1 tubo contendo 120 doses. **USO ADULTO. USO POR INALAÇÃO ORAL. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Para maiores informações, consulte a bula completa do produto. (VAN005). AstraZeneca do Brasil Ltda., Rod. Raposo Tavares, Km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000 Tel.: 0800-0145578. www.astrazeneca.com.br Vannair®. MS – 1.1618.0234

